

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

I DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO IN ETÀ PEDIATRICA: UN UPDATE

Sonno e patologie respiratorie nel bambino

Disturbi respiratori del sonno: caccia agli indizi

Obesità e OSAS: quale relazione?

Il reflusso gastroesofageo e i disturbi del sonno

Terapia medica dei disturbi respiratori nel sonno

Disturbi respiratori nel sonno: indicazioni alla CPAP

Indicazioni alla terapia chirurgica
nei disturbi respiratori del sonno

Lettera all'Editore



INDICE

Editoriale

View Point

Luana Nosetti

3

Sonno e patologie respiratorie nel bambino

Sleep disordered breathing in children

Luana Nosetti, Luigi Masini, Marco Zaffanello,
Giacomo Broggi, Valentina Bonaita,
Alessandra C. Niespolo

4

Disturbi respiratori del sonno: caccia agli indizi

Sleep disordered breathing: hunt for clues

Maria Pia Villa, Melania Evangelisti

12

Obesità e OSAS: quale relazione?

Obesity and OSAS: any correlation?

Luigia Maria Brunetti, Valentina Tranchino,
Maria Pia Natale, Giuseppina Annichiarico,
Luigia Morciano, Gaetano Scianatico, Luana Nosetti

20

Il reflusso gastroesofageo e i disturbi del sonno

Gastroesophageal reflux and sleep disorders

Alex Moretti, Chiara Armano, Matteo Pogliaghi,
Luana Nosetti, Silvia Salvatore

28

Terapia medica dei disturbi respiratori nel sonno

Medical therapy for sleep respiratory disorders

Maria Giovanna Paglietti, Francesca Petreschi,
Alessandra Schiavino, Antonio Di Marco,
Federica Porcaro, Claudio Cherchi,
Valentina Negro, Renato Cutrera

36

Disturbi respiratori nel sonno: indicazioni alla CPAP

Sleep disordered breathing: indications for CPAP

Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Serena Caggiano,
Alessandro Onofri, Virginia Mirra, Nicola Ullmann,
Maria Beatrice Chiarini Testa, Renato Cutrera

42

Indicazioni alla terapia chirurgica nei disturbi respiratori del sonno

Indications for surgical therapy in sleep respiratory disorders

Francesca De Bernardi, Paolo Castelnuovo, Jacopo Zocchi,
Enrico Fazio, Massimo Agosti, Luana Nosetti

57

Lettera all'Editore

Letter to the Editor

Renato Cutrera, Francesca Santamaria,
Giovanni A. Rosi

59

Conferenze e meeting

58

Pneumologia Pediatria

Volume 17, n. 66 - giugno 2017

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell' Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninisp.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi
Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e

Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2017 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di giugno 2017

Disturbi respiratori del sonno: caccia agli indizi

Sleep disordered breathing: hunt for clues

Maria Pia Villa, Melania Evangelisti

A.O. Sant'Andrea, UOC Pediatria, Dipartimento NESMOS, Università "La Sapienza", Facoltà di Medicina e psicologia, Roma

Corrispondenza: Maria Pia Villa **email:** mariapia.villa@uniroma1.it

Riassunto: I disturbi respiratori nel sonno (DRS) non sono una malattia distinta, bensì una sindrome da disfunzione delle alte vie aeree durante il sonno, caratterizzata da russamento e/o aumentato sforzo respiratorio secondari ad un aumento della resistenza e della collassabilità delle alte vie aeree. Il russamento notturno abituale, la presenza di apnee notturne, il sonno agitato e la respirazione orale sono associati alla presenza di DRS. Il pediatra, attraverso un'attenta anamnesi ed un completo esame obiettivo, può individuare precocemente il bambino con DRS ed indirizzarlo verso il percorso diagnostico-terapeutico più appropriato, evitando le complicanze DRS-correlate.

Parole chiave: sonno, disturbi respiratori, russamento, apnea, bambini

Summary: Sleep disordered breathing (SDB) is not a distinct disease, but rather an upper airway dysfunction syndrome during sleep characterized by snoring and/or increased respiratory effort secondary to increased upper airway resistance and collapsibility. Frequent snoring, apnoeas, restless sleep and oral breathing are associated with SDB. Through a careful medical history and a complete physical examination, pediatricians can identify the child with SDB and drive him/her to the most appropriate diagnostic-therapeutic approach, avoiding SDB-related complications.

Key words: sleep, disordered breathing, snoring, apnea, children

INTRODUZIONE

I disturbi respiratori nel sonno (DRS) non sono una malattia distinta, bensì una sindrome da disfunzione delle alte vie aeree durante il sonno, caratterizzata da russamento e/o aumentato sforzo respiratorio secondari ad un aumento della resistenza e della collassabilità delle alte vie aeree (1).

I DRS sono caratterizzati da un *continuum* sintomatologico che va dal russamento primario alla sindrome da apnee ostruttive nel sonno (OSAS, dall'inglese *obstructive sleep apnea syndrome*) (tabella 1).

L'OSAS in età pediatrica è definita come "disturbo della respirazione durante il sonno caratterizzato da ostruzione parziale prolungata e/o intermittente completa (apnea ostruttiva) delle vie aeree superiori, che interrompe la normale ventilazione e i normali pattern del sonno" (2,3). L'ipossia, in questo caso intermittente, che si verifica in sonno in questi pazienti determina uno stress ossidativo che, in associazione ai risvegli frequenti (*arousals*), induce un'inflammatione a livello di organi, apparati e distretti, ragion per cui l'OSAS è una malattia sistemica.

I DRS si verificano in tutte le fasce d'età, dal lattante all'adolescente. I tassi di prevalenza variano nei vari studi in base ai criteri di inclusione dei pazienti ed ai criteri polisonnografici utilizzati. Si stima comunque che la prevalenza del russamento notturno abituale sia del 7.45% (95% CI, 5.75-9.61) mentre quella dell'OSAS in età pediatrica varia tra il 2% ed il 5% (1). L'alta prevalenza dei DRS deve indurre i pediatri a considerare questa patologia alla stregua dell'asma, perché dal momento che i danni e/o la gestione corretta possono influenzare lo sviluppo dei bambini con DRS. I sintomi comprendono il russamento notturno abituale (> 3 notti a settimana, spesso con pause intermittenti), il sonno disturbato ed i problemi neuro-compor-

tamentali diurni. Nelle ore diurne può verificarsi raramente sonnolenza; per lo più il bambino presenta iperattività e la severità del disturbo correla con un più basso profilo cognitivo, difficoltà nell'apprendimento e minore attenzione, ovvero prestazioni carenti nella velocità di processamento dell'informazione e della memoria(1,4). Le complicanze quindi comprendono deficit neuro-cognitivi, problemi comportamentali, crescita insufficiente e cuore polmonare (nei casi gravi). I fattori di rischio comprendono l'ipertrofia adenotonsillare, l'obesità, le anomalie cranio-facciali e i disturbi neuromuscolari (1,5).

L'OSAS in età pediatrica si differenzia dall'OSAS degli adulti non solo per i sintomi, ma anche per i criteri diagnostici. I DRS del bambino presentano un quadro clinico più sfumato. Spesso nei bambini gli eventi ostruttivi sono caratterizzati da episodi prolungati di sub-ostruzione e ipo-ventilazione senza apnee, che non sempre sono rilevate dai genitori. Sebbene sia stato dimostrato come la storia clinica e l'esame obiettivo da soli non permettano di distinguere il russamento primario dall'OSAS, la storia clinica può essere utile a selezionare i bambini che devono continuare il percorso diagnostico. Una revisione sistematica degli studi della letteratura evidenzia come la valutazione clinica possieda un'elevata sensibilità ed una bassa specificità per la diagnosi di OSAS (1, 2 ,6).

Tab. 1. Definizione dei disturbi respiratori del sonno e sue entità cliniche.

Disturbi respiratori del sonno	Sindrome delle alte vie aeree durante il sonno caratterizzata da russamento e/o sforzo respiratorio con aumentata resistenza delle alte vie aeree e collassabilità faringea
Entità cliniche dei disturbi respiratori nel sonno	
Russamento primario	Russamento abituale (per più di 3 notti a settimana) senza apnee, ipopnee, <i>arousals</i> o anomalie dello scambio dei gas
Sindrome da aumentata resistenza delle vie aeree	Russamento, frequenti <i>arousals</i> ed aumentato lavoro respiratorio, ma non eventi ostruttivi o anomalie dello scambio dei gas
Ipoventilazione ostruttiva	Russamento ed elevati livelli di pressione parziale di CO ₂ a fine espirazione in assenza di eventi ostruttivi
Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno	Episodi ricorrenti di parziale o completa ostruzione delle alte vie aeree (ipopnea, apnea ostruttiva o mista) con alterazione della normale ossigenazione, della ventilazione e dell'architettura del sonno

Tradotto da: Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. Kaditis AG et al. , Eur Respir J. 2016 Jan;47(1):69-94.

DIAGNOSI CLINICO-ANAMNESTICA E RUOLO DEL PEDIATRA

La visita pediatrica di routine dovrebbe sempre indagare le abitudini del sonno e l'eventuale presenza di russamento notturno, sforzi respiratori o pause respiratorie (1,2,4). Il russamento e il respiro orale sono i sintomi maggiori più indicativi di DRS.

La diagnosi di DRS si avvale di criteri clinici e strumentali. I dati anamnestici che il pediatra dovrebbe riconoscere sono riportati in tabella 2.

Tab. 2. Dati anamnestici utili per la diagnosi clinica di sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS).

Russamento abituale (≥ 3 notti/settimana)
Sforzo respiratorio durante il sonno
Gasping, respiro rumoroso nasale, apnee
Enuresi (soprattutto secondaria: enuresi dopo almeno 6 mesi di continenza)
Posizione seduta o con il collo iperesteso durante il sonno
Cianosi
Cefalea al risveglio
Sonnolenza diurna
Deficit di attenzione e iperattività
Disturbo dell'apprendimento

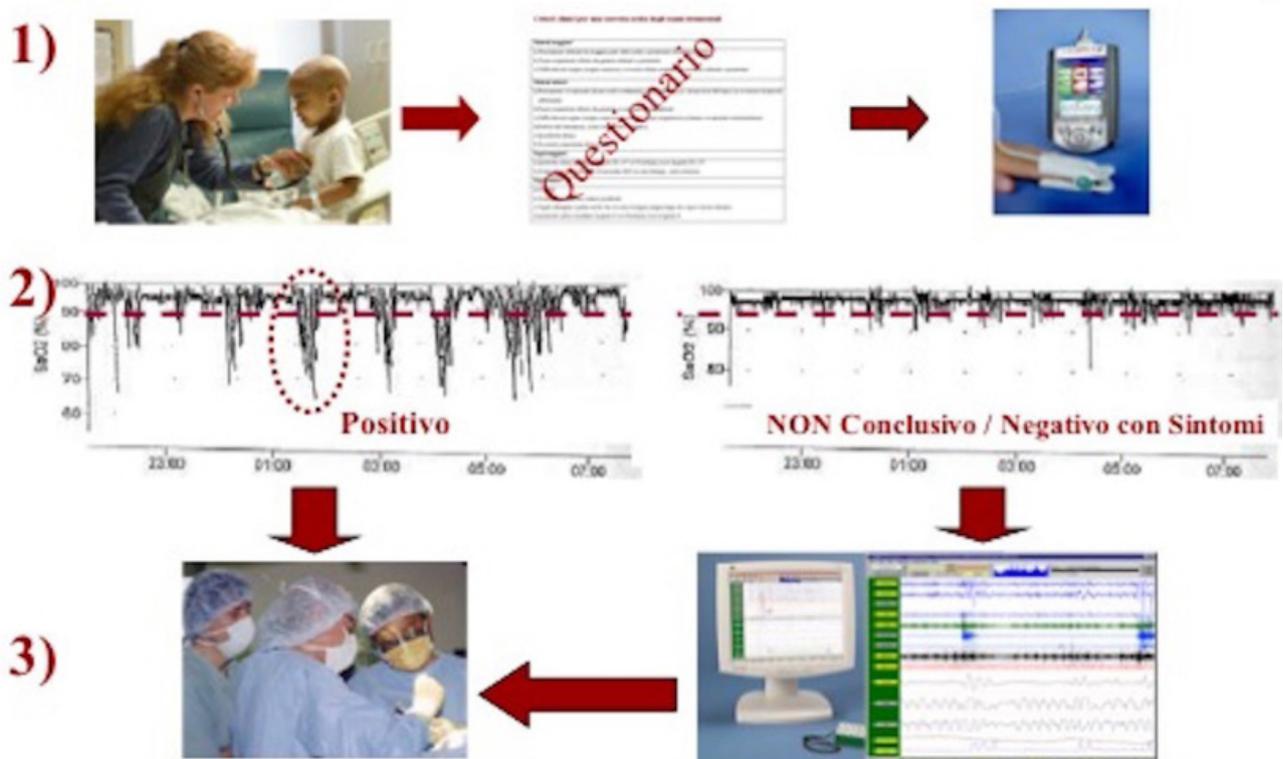
L'esame fisico deve prendere in considerazione la presenza di ipertrofia adenotonsillare, la pervietà nasale, eventuali disformismi cranio-facciali o anomalie dell'oro-rino-faringe, deficit dell'accrescimento staturico-ponderale ed eventuale presenza di obesità (tabella 3) (4,7).

Tab. 3 . Dati clinici utili per la diagnosi clinica di sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS).

Perdita o aumento di peso
Ipertrofia adenotonsillare
Facies adenoidea
Micrognazia/retrognazia
Palato ogivale
Scarso accrescimento
Ipertensione arteriosa

La storia clinica e l'esame fisico hanno l'importante scopo di individuare i soggetti che dovranno proseguire l'iter diagnostico-terapeutico (figura 1).

Fig. 1. Iter diagnostico-terapeutico nei bambini con disturbi respiratori nel sonno.



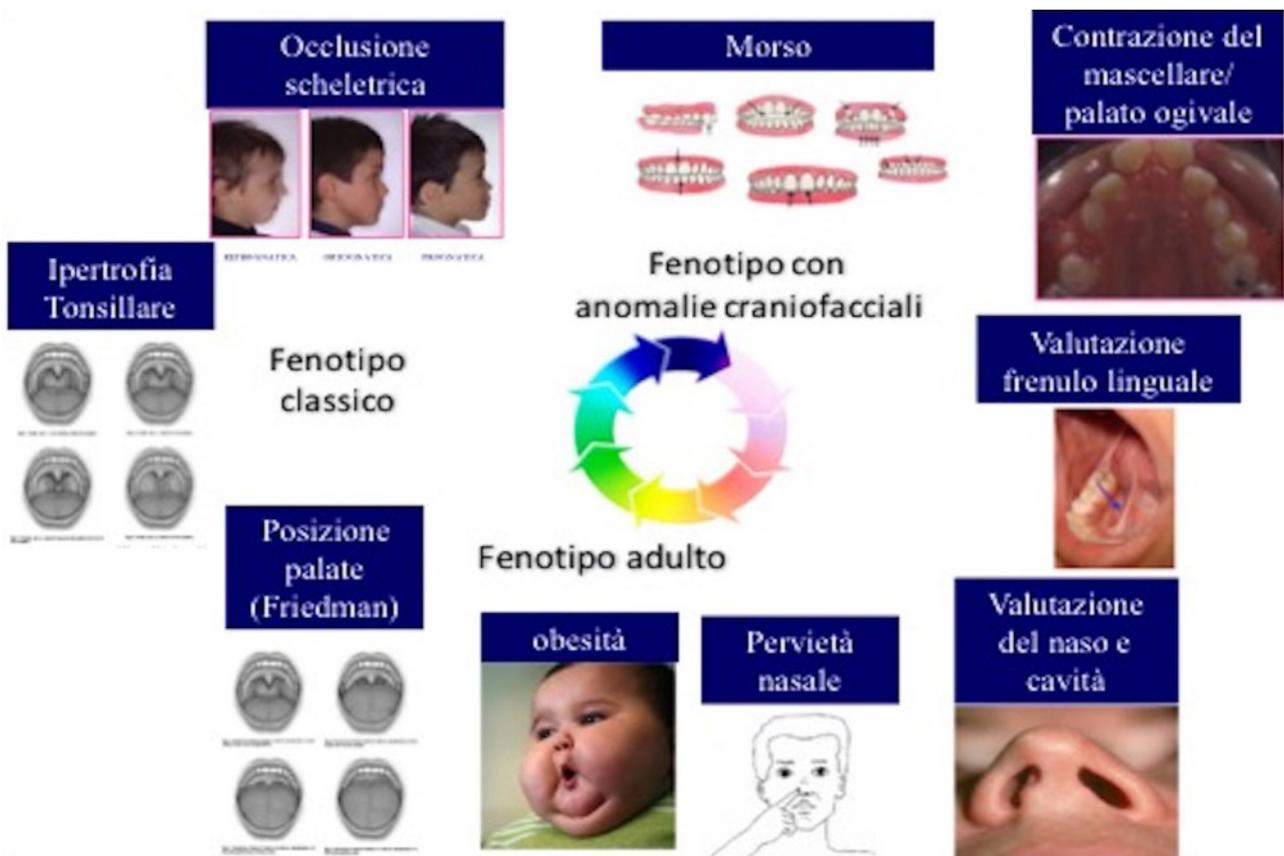
Diversa è l'attenzione ai sintomi e segni clinici nei bambini con OSAS nei primi due anni di vita. I sintomi prevalenti rimangono il russamento notturno ed il respiro rumoroso, seguiti da apnee notturne, movimenti frequenti durante il sonno, respirazione orale e risvegli frequenti. I fattori di rischio per l'OSAS in questa fascia di età sono prevalentemente:

- anomalie craniofacciali;
- sindromi genetiche;
- acondroplasia;
- ostruzione nasale (infezioni respiratorie virali, atopia e atresia delle coane);
- ostruzione laringea (laringomalacia, paralisi delle corde vocali congenita);
- malattie neurologiche (paralisi cerebrale, atrofia muscolare spinale);
- reflusso gastroesofageo;
- ipertrofia adeno-tonsillare (dopo i 6 mesi di vita).

FENOTIPI DEI DRS

I bambini con DRS vengono classificati in diversi fenotipi a seconda del fattore di rischio predominante alla base del disturbo respiratorio (figura 2) (7-9).

Fig. 2. Fenotipi dei bambini con disturbi respiratori nel sonno



Il fenotipo “classico” contraddistingue il bambino con ipertrofia adeno-tonsillare, con o senza malocclusione dentale e scheletrica, mentre il fenotipo “tipo adulto” è caratterizzato da obesità e può essere associato o meno ad aspetti del fenotipo classico. Il fenotipo “congenito-strutturale” presenta anomalie morfo-strutturali quali retrognazia, micrognazia o alterazioni cranio facciali associate a sindromi genetiche quali Pierre Robin e Sindrome di Down. In base al fenotipo identificato, il bambino verrà poi indirizzato verso l'iter terapeutico più appropriato.

Scheda clinico-anamnestica (Sleep clinical record)

Per la valutazione clinico-anamnestica sono consigliati questionari e/o schede di valutazione cliniche dedicate. Diversi questionari sono stati sviluppati per creare uno strumento semplice di *screening* al fine di identificare i soggetti ad alto rischio per OSAS. La maggiore limitazione dei questionari è che, nella gran parte dei casi, considerano separatamente la storia clinica e l'esame obiettivo e raramente sono validati dalla polisonnografia.

Recentemente è stata validata, mediante polisonnografia, una scheda di valutazione definita *Sleep Clinical Record* (SCR), basata su tre item: esame obiettivo, sintomi soggettivi e storia clinica, comprendente anche aspetti neuro-comportamentali come l'iperattività e la disattenzione (7) (figura3).

Fig. 3. Scheda di valutazione clinica Sleep clinical record.

Nome: _____ Cognome _____
Età ____ Kg _____ Cm _____ BMI _____ percentile BMI
Durata dei sintomi, età di esordio: _____
Quadro clinico stabile o peggioramento del DRS: _____

NASO

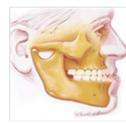
- 1) Presenza di deviazione del setto nasale: SI NO descrizione _____
- 2) Turbinati Nasali Inferiori: I II III
- 3) Presenza di Secrezioni: SI NO
- 4) Mucosa nasale: Pallida Iperemia
- 5) Cartilagini alari ipotoniche: SI NO
- 6) Ipotonia muscoli Orbicolari Sup./Inf: SI NO
- 7) Naso insellato: SI NO
- 8) Valutazione pervietà mediante manovra di compressione narice controlaterale:
G. Liistro ERJ 2003
Negativo=0
Da lieve a Severa=1
Narice Ds: Neg. Lieve Moderata Severa
Narice Sn: Neg. Lieve Moderata Severa

Ostruzione Abituale

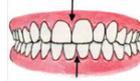
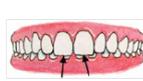
OCCLUSIONE

- 1) Classi di Angle:
I=0
II,III=2

- I Classe (Normo occlusione)
 II Classe (Retrognatico) III Classe (Prognatico)



- 2) Morso (Rapporto sul piano verticale)
 Aperto (openbite) Profondo (deepbite) Crociato (Crossbite)



- 3) Presenza Overjett :  4) Palato Ogivale I II NO

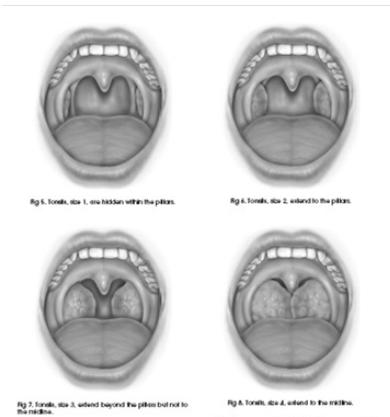
OROFARINGE

1) Grading ipertrofia tonsillare:

I,II= 0

III, IV= 2

I II III IV

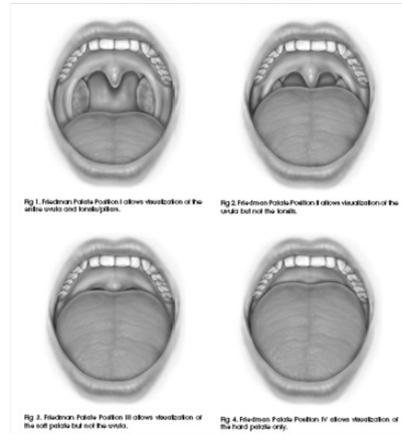


2) Friedman Palate Position:

I,II= 0

III, IV= 2

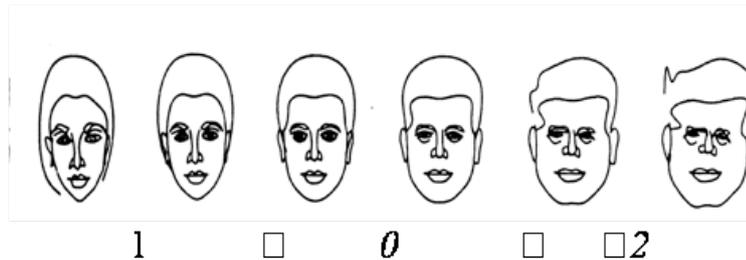
I II III IV



VOLTO

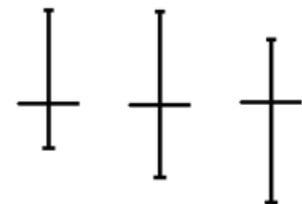
1) Dimensione Orizzontale (> 4 anni)

FENOTIPO:



1 0 0 2

2) Dimensione Verticale



-1 0 +1

2. Brouillette ** (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Technical Report: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Pediatrics 2002)

Frequenza settimanale di A apnee (0=no; 1-sì) e S russamento (0=no; 1-sì), D sonno agitato (0-mai; 1-occasionalmente; 2- spesso; 3-sempre)

$1.42D + 1.41A + 0.71S - 3.83 = \dots\dots\dots$

0: <-1

0.5: ≥ -1 e ≤ 2.55

0.5 punti se presente almeno uno di altri disturbi NPI

movimenti arti inferiori
anomalie EEG
sonnolenza diurna
cefalea mattutina

1 punto se S DAG (basta la positività di uno dei due test, a ciascuna domanda dello SDAG) Positivo (≥ 4)

SDAG positivo = 1 punto

SDAG negativo = 0 punti

	0 punti	2 punti
RESPIRO ORALE (ipotonia cartilagini alari, ipotonia m. orbicolari, rinolalia)		
Valutazione della pervietà nasale + Ostruzione nasale		
Deviazione del setto nasale		
Grading tonsillare		
Occlusione scheletrica		
Friedmann		
Palato Ogivale		
Fenotipo (dim. orizzontale e verticale)		
	0 punti	0,5 punti
Brouillette score		
Altri sintomi		
	0 punti	1 punto
ADHD Rating Scale		

PUNTEGGIO TOTALE : _____

La forza di questo strumento è data dal fatto che non si limita ad un approfondimento anamnestico, ma unisce dati derivanti dall'esame obiettivo ai sintomi soggettivi, alla storia clinica ed alle problematiche cognitivo-comportamentali. La prima parte del questionario si basa sull'esame obiettivo così suddiviso:

- valutazione del naso e delle cavità nasali, con rilevazione di deviazione del setto nasale, ipertrofia dei turbinati nasali inferiori, secrezioni nasali, aspetto della mucosa nasale (pallido o iperemico), ipotonia delle cartilagini alari o dei muscoli orbicolari superiore e inferiore della bocca, naso insellato, pervietà nasale mediante manovra di compressione della narice controlaterale (è stata segnalata la presenza di ostruzione nasale abituale);
- valutazione dell'orofaringe con classificazione dell'ipertrofia tonsillare in 4 gradi e punteggio di Friedman-Mallampati per il palato (10-11);
- valutazione dell'occlusione dentale sul piano sagittale con le classi di Angle, sul piano orizzontale per l'identificazione di morsi aperto, profondo o crociato e rilevazione della presenza di overjett e/o di palato ogivale;
- valutazione del fenotipo del volto, classificato come normale, classico (adenoideo) o adulto (obeso).

Viene poi calcolato lo score di Brouillette sulla base della frequenza settimanale di apnee, russamento e sonno agitato (12). Se si ricava un valore compreso tra -1 e 2.55, lo score si definisce positivo e viene attribuito un punteggio di 0.5 da utilizzare nello score totale. Si valutano poi la presenza di altri sintomi e segni correlati a DRS, tra cui movimenti degli arti inferiori durante il sonno, anomalie all'elettroencefalogramma precedentemente eseguito, sonnolenza diurna e cefalea mattutina. Basta la presenza di uno solo di questi per attribuire un ulteriore punteggio di 0.5 nel calcolo finale. Inoltre, si ricerca la presenza di sintomi di disattenzione ed iperattività utilizzando la scala del deficit di disattenzione ed iperattività (ADHD), che, se positiva, conferisce un ulteriore punto (13). Dai dati rilevati all'esame obiettivo, alla valutazione di segni e sintomi ed alla scala per l'ADHD viene poi calcolato un punteggio totale.

Combinando tutti questi elementi, in caso di score positivo (≥ 6.5) si ottiene una *likelihood ratio* di 2.91, che aumenta la probabilità di diagnosticare l'OSAS dell'89% (7). Se associamo una pulsossimetria domiciliare alla scheda clinico-anamnestica SCR, possiamo aumentare il potere diagnostico ed avere anche un indirizzo diagnostico di severità, che può guidarci nell'impostare un piano terapeutico appropriato (14,15).

CONCLUSIONI

Il pediatra può, attraverso l'osservazione clinica e l'anamnesi, rendersi conto della presenza e dell'importanza dei DRS del bambino che ha di fronte e può, attraverso l'impostazione di un piano diagnostico multidisciplinare, programmare una diagnosi più approfondita. Dovrebbe comunque iniziare una terapia adeguata e percorrere con il paziente e la famiglia la strada fino alla risoluzione della patologia. Dovrebbe inoltre seguire il paziente nel tempo per tenere sotto controllo la ricomparsa dei sintomi ed individuare eventuali residui di malattia.

Una lente di ingrandimento su quanto esposto è l'unica prevenzione dei danni DRS-correlati, che oggi sappiamo sono rilevanti e fanno definire l'OSAS una malattia sistemica con un potenziale infiammatorio che predispone i bambini affetti a tutte le patologie che il pediatra incontra ogni giorno.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. *Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management*. Eur Respir J 2016 ;47:69-94.
- (2) Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics 2012;130:576-584.
- (3) Tauman R, Gozal D. *Obstructive sleep apnea syndrome in children*. Expert Rev Respir Med 2011;5:425-440.
- (4) Joosten KF, Larramona H, Miano S, et al. *How do we recognize the child with OSAS?* Pediatr Pulmonol 2017;52:260-271.
- (5) Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, et al. *Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management, and long-term outcomes*. Proc Am Thorac Soc 2008;5:274-282.
- (6) Kang KT, Weng WC, Lee CH, Hsiao TY, Lee PL, Hsu WC. *Clinical risk assessment model for pediatric obstructive sleep apnea*. Laryngoscope. 2016 Oct;126(10):2403-9.
- (7) Villa MP, Paolino MC, Castaldo R, et al. *Sleep clinical record: an aid to rapid and accurate diagnosis of paediatric sleep disordered breathing*. Eur Respir J 2013;41:1355-1361.
- (8) Kheirandish-Gozal L, Gozal D. *Pediatric OSA Syndrome Morbidity Biomarkers: The hunt Is Finally On!* Chest 2017;151:500-506.
- (9) Hakim F, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. *Obesity and Altered Sleep: A Pathway to Metabolic Derangements in Children?* Semin Pediatr Neurol 2015 ;22:77-85.
- (10) Friedman M, Ibrahim H, Joseph NJ. *Staging of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a guide to appropriate treatment*. Laryngoscope 2004;114:454-459.
- (11) Liistro G, Rombaux P, Belge C, et al. *High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnoea*. Eur Respir J 2003;21:248-252.
- (12) Brouillette R, Hanson D, David R, et al. *A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children*. J Pediatr 1984;105:10-14.
- (13) Marzocchi, G. M., & Cornoldi, C. *Una scala di facile uso per la rilevazione dei comportamenti problematici dei bambini con Deficit di Attenzione e Iperattività*. Psicologia Clinica Dello Sviluppo, 2000, vol 4, pag. 43-63.
- (14) Villa MP, Pietropaoli N, Supino MC, et al. *Diagnosis of Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Settings With Limited Resources*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2015;141:990-996.
- (15) Pavone M, Ullmann N, Verrillo E, et al. *At-home pulse oximetry in children undergoing adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea*. Eur J Pediatr 2017;176:493-499.