



SOCIETÀ ITALIANA  
PER LE MALATTIE  
RESPIRATORIE INFANTILI  
SIMRI

# Pneumologia Pediatria

Volume 11, n. 41

Rivista trimestrale  
Spedizione in A.P. - 453/  
art. 2 comma 20/b  
legge 662/96 Post  
Reg. Trib. P.n. 12  
del 3 giugno 2002

## Le malattie rare in Pneumologia pediatrica



Organo ufficiale  
della Società Italiana per le  
Malattie Respiratorie  
infantili (SIMRI)

Official Journal  
of the Italian Pediatric  
Respiratory Society

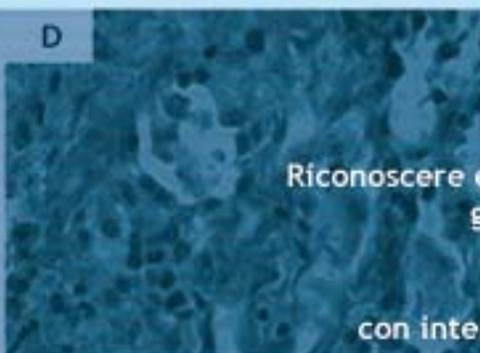
[www.simri.it](http://www.simri.it)



HE



Primula



Riconoscere e diagnosticare i difetti  
genetici del surfattante <

Le vasculiti  
con interessamento polmonare <

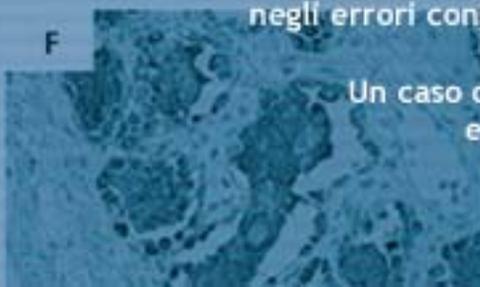


La malattia polmonare associata  
alla drepanocitosi <

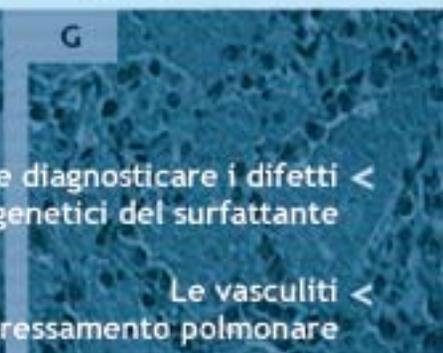
Iperensione arteriosa polmonare  
in età pediatrica <

Patologia polmonare  
nelle cardiopatie congenite <

Le manifestazioni respiratorie  
negli errori congeniti del metabolismo <



Un caso di ipertransaminasemia  
e atelettasia polmonare <





**INDICE****SUMMARY**

Editoriale	3
<i>View point</i>	
Riconoscere e diagnosticare i difetti genetici del surfattante	5
<i>Identification and diagnosis of genetic surfactant disorders</i>	
<i>O. Danhaive, D. Peca, S. Petrini, R. Boldrini, P. Cogo, R. Cutrera</i>	
Le vasculiti con interessamento polmonare	12
<i>Pulmonary involvement in vasculitis</i>	
<i>S. Panigada, C. Gardella, O. Sacco, G.A. Rossi</i>	
La malattia polmonare associata alla drepanocitosi	19
<i>Lung disease in sickle cell anemia</i>	
<i>V. Caldarelli, M. Marsella, M.R. Govoni, L. Capra</i>	
Ipertensione arteriosa polmonare in età pediatrica	28
<i>Pediatric pulmonary arterial hypertension</i>	
<i>N. Galìè, A. Manes, M. Palazzini, E. Leci</i>	
Patologia polmonare nelle cardiopatie congenite	35
<i>Lung disease in congenital heart defect</i>	
<i>G. Calcagni, A. Baban, A. Turchetta, M.C. Graziani, A. Schiavino, G. Pongiglione</i>	
Le manifestazioni respiratorie negli errori congeniti del metabolismo	44
<i>Respiratory manifestations of inborn errors of metabolism</i>	
<i>S. De Stefano, G. Parenti, S. Montella, A. Esposito, A. Manna, V. Mirra, F. Santamaria</i>	
<b>RUBRICA: caso clinico</b>	
Un caso di ipertransaminasemia e atelettasia polmonare	55
<i>A case of hypertransaminasemia and pulmonary atelectasis</i>	
<i>S. De Stefano, G. Parenti, S. Montella, A. Esposito, A. Manna, V. Mirra, F. Santamaria</i>	
Congressi	60
<i>Congresses</i>	
Articoli del prossimo numero	64
<i>Forthcoming articles</i>	

# Pneumologia Pediatrica

**Organo ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)**

**Volume 11, n. 41 - Marzo 2011**

Spedizione in A.P. - 45%  
art. 2 comma 20/b  
legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa  
Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

*Direttore scientifico*

Renato Cutrera (Roma)

*Codirettori scientifici*

Franca Rusconi (Firenze)

Francesca Santamaria (Napoli)

*Segreteria scientifica*

Francesco Paolo Rossi (Roma)

*Comitato editoriale*

Mauro Baldini (Ravenna)

Eugenio Baraldi (Padova)

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Angelo Capristo (Napoli)

Fernando Maria de Benedictis (Ancona)

Ahmad Kantar (Misurina, Belluno)

Diego Peroni (Verona)

Lydia Pescollderungg (Bolzano)

Massimo Pifferi (Pisa)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Luigi Terracciano (Milano)

*Gruppo Allergologia*

coord. Gianluigi Marsiglia (Pavia)

*Gruppo Disturbi respiratori nel sonno*

coord. Luigia Brunetti (Bari)

*Gruppo Educazione*

coord. Stefania La Grutta (Palermo)

*Gruppo Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie*

coord. Fabio Midulla (Roma)

*Gruppo Fisiopatologia respiratoria*

coord. Marcello Verini (Chieti)

*Gruppo Riabilitazione respiratoria*

coord. Giancarlo Tancredi (Roma)

*Gruppo Infettivologia*

coord. Mario Canciani (Udine)

*Direttore responsabile*

Eugenio Baraldi (Padova)

© Copyright 2011 by Primula Multimedia

*Editore*

Primula Multimedia S.r.L.

Via G. Ravizza, 22/b

56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Tel. 050 9656242; fax 050 3163810

e-mail: info@primulaedizioni.it

www.primulaedizioni.it

*Redazione*

Massimo Piccione

*Realizzazione Editoriale*

Primula Multimedia S.r.L.

*Stampa*

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)



## Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, CHIEDE AL PRESIDENTE della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili di essere ammesso quale socio ordinario. Pertanto, riporta i seguenti dati personali:

### DATI PERSONALI

Cognome	Nome		
Luogo e data di nascita			
Domicilio (via/piazza)			
CAP	Città	Prov.	Regione
Sede di lavoro			Reparto
Indirizzo			
Recapiti telefonici: Casa		Studio	Fax
Ospedale	Cellulare	e-mail	

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea \_\_\_\_\_

Specializzazioni \_\_\_\_\_

Altri titoli \_\_\_\_\_

### CATEGORIA

Universitario                       Ospedaliero                       Pediatra di libera scelta

### QUALIFICA UNIVERSITARIA

Professore Ordinario               Professore Associato               Ricercatore               Altro \_\_\_\_\_

### QUALIFICA OSPEDALIERA

Dirigente di 2° Livello               Dirigente di 1° Livello               Altro \_\_\_\_\_

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili al trattamento dei miei dati personali ai sensi del D.L. del 30 giugno 2003 n. 196.

Data \_\_\_\_\_ Firma del Richiedente \_\_\_\_\_

Soci presentatori (cognome e nome) \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

1) \_\_\_\_\_

2) \_\_\_\_\_

Compilare in stampatello e spedire insieme con la copia dell'avvenuto versamento (quota sociale di **euro 30,00. Specializzandi euro 10,00**) a:

Biomedica srl - Segreteria Amministrativa SIP - Via Libero Temolo 4, 20126 Milano  
c/c postale N. **67412643** intestato a: **Società Italiana di Pediatria**

È obbligatoria l'iscrizione anche alla SIP (quota sociale di **euro 90,00**), può essere fatto un unico versamento indicando chiaramente nella causale per quali società affiliate viene effettuato il versamento.

Per informazioni: **Biomedica srl** - tel. **02/45498282** - fax **02/45498199** e-mail: **segreteria@sip.it**

### **Malattie rare in Pneumologia Pediatrica**

Alcune delle patologie che abbiamo deciso di trattare in questo fascicolo sono annoverate tra le malattie rare primitive.

Le malattie rare sono definite sulla base di una bassa prevalenza nella popolazione. Il Congresso degli Stati Uniti ha fissato la soglia di 200.000 casi nella popolazione totale (disponibile al sito web: <http://rarediseaseday.us>; accesso dell'11 febbraio 2011), mentre il Parlamento Europeo ha definito un limite di prevalenza non superiore a 5 casi su 10.000 abitanti nella popolazione europea (disponibile al sito web: <http://www.eurordis.org/it/malattie-rare>; accesso dell'11 febbraio 2011).

La bassa prevalenza nella popolazione non significa però che le persone con malattia rara siano poche. Si parla infatti di un fenomeno che colpisce milioni di persone in Italia e addirittura decine di milioni in tutta Europa. Del resto, il numero di malattie rare in Europa è stimato tra 6000 e 8000. Di esse la gran parte sono di origine genetica. Una stima approssimata indica che circa il 30% delle patologie pediatriche severe è costituito da malattie rare.

Perché è importante parlare di malattie rare anche in Pneumologia Pediatrica? Innanzitutto perché alla rarità di una certa patologia polmonare sia essa primitiva o secondaria consegue spesso una difficoltà a ottenere diagnosi appropriata e tempestiva e trattamento idoneo. Talvolta, i percorsi diagnostico-terapeutici delle malattie rare sono complicati dall'esiguo numero di strutture sanitarie e operatori sanitari (e spesso dalla loro non omogenea distribuzione sul territorio nazionale) in grado di fornire risposte soddisfacenti ai bisogni di salute dei pazienti affetti. Spesso, infatti, questi necessitano di un'assistenza ultraspecialistica. Infine, una malattia rara può essere cronica ed invalidante. Da tutto ciò emerge l'importanza del possesso e dell'utilizzo di conoscenze che vanno oltre la comune formazione teorica e la comune esperienza clinica.

Ci auguriamo che fornire in un numero dedicato della nostra rivista queste informazioni risulti utile a quanti hanno a cuore la salute dei bambini ed adolescenti che hanno la sfortuna di essere affetti da una malattia meno comune delle altre e che richiede per questo la necessità di una competenza oltremodo specialistica.

*Francesca Santamaria*  
santamar@unina.it



## Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini.

La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

### NORME GENERALI

**Testo:** in lingua italiana o inglese, materialmente digitato, con ampio margine, con interlinea doppia, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare le 1.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo digitale, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Mac OS e Win).

Nella **prima pagina** devono comparire: il *titolo* (conciso); i *nomi* degli Autori e l'*istituto o Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il *nome, l'indirizzo e l'e-mail* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Il manoscritto va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire la uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo una introduzione, descrivere i materiali e i metodi, indagine statistica utilizzata, risultati, e discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Nelle ultime pagine compariranno la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure.

**Tabelle** devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), e numerate progressivamente.

**Figure** vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: *tif, jpg* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario,

non sono utilizzabili in alcun modo le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

La redazione si riserva di rifiutare il materiale ritenuto tecnicamente non idoneo.

**Bibliografia:** va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti, se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al."

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

*articoli e riviste:*

Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis.* J Pediatr 1989; 114: 392-395.

*libri:*

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation.* Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

*capitoli di libri o atti di Congressi:*

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty.* In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di *grants* o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza scientifica:

**Dott. Renato Cutrera**  
**Direttore UOC Broncopneumologia**  
**Dipartimento di Medicina Pediatrica**  
**Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS**  
**Piazza Sant'Onofrio, 4**  
**00165 Roma**  
**cutrera@opbg.net**

### RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

### ABBONAMENTI

*Pneumologia Pediatrica* è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

**Primula Multimedia S.r.L.**  
**Via G. Ravizza, 22/b**  
**56121 Pisa - Loc. Ospedaletto**

Olivier Danhaive<sup>1</sup>, Donatella Peca<sup>1</sup>, Stefania Petrini<sup>2</sup>, Renata Boldrini<sup>3</sup>, Paola Cogo<sup>4</sup>, Renato Cutrera<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Unità di Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento di Neonatologia Medico-Chirurgica, <sup>2</sup> Laboratori di Ricerca, <sup>3</sup> Servizio di Anatomia Patologica, <sup>4</sup> Unità di Terapia Intensiva Cardiologica, Dipartimento Medico-Chirurgico di Cardiologia Pediatrica, <sup>5</sup> Unità di Broncopneumologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma

# Riconoscere e diagnosticare i difetti genetici del surfattante

## *Identification and diagnosis of genetic surfactant disorders*

**Parole chiave:** surfattante, genetica, polmonite interstiziale

**Keywords:** surfactant, genetics, interstitial lung disease

**Riassunto.** Alcuni disordini del surfattante su base genetica sono all'origine di forme di distress respiratorio neonatale e di polmonite interstiziale apparentemente idiopatiche nel lattante e il bambino. In questi casi sono state riscontrate mutazioni o microdelezioni in quattro geni correlati al surfattante: Surfactant Protein B (SP-B), Surfactant Protein C (SP-C), ATP-Binding Cassette transporter A3 (ABCA3) e Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1). Inoltre, la proteinasi alveolare infantile o familiare può essere associata a mutazioni dei geni del ricettore del GM-CSF (CSF2RA e B). Sebbene il quadro istologico di polmonite interstiziale desquamativa è spesso aspecifico, la microscopia elettronica permette di evidenziare il deficit del surfattante, e le alterazioni dei corpi lamellari possono orientare verso un'anomalia genetica specifica. Studi dell'espressione delle proteine del surfattante e altri studi molecolari possono essere necessari per evidenziare i meccanismi patofisiologici associati a nuove mutazioni. La diagnosi e il trattamento di queste malattie sono complessi e richiedono un approccio coordinato e multidisciplinare.

*Accettato per la pubblicazione l'8 febbraio 2011.*

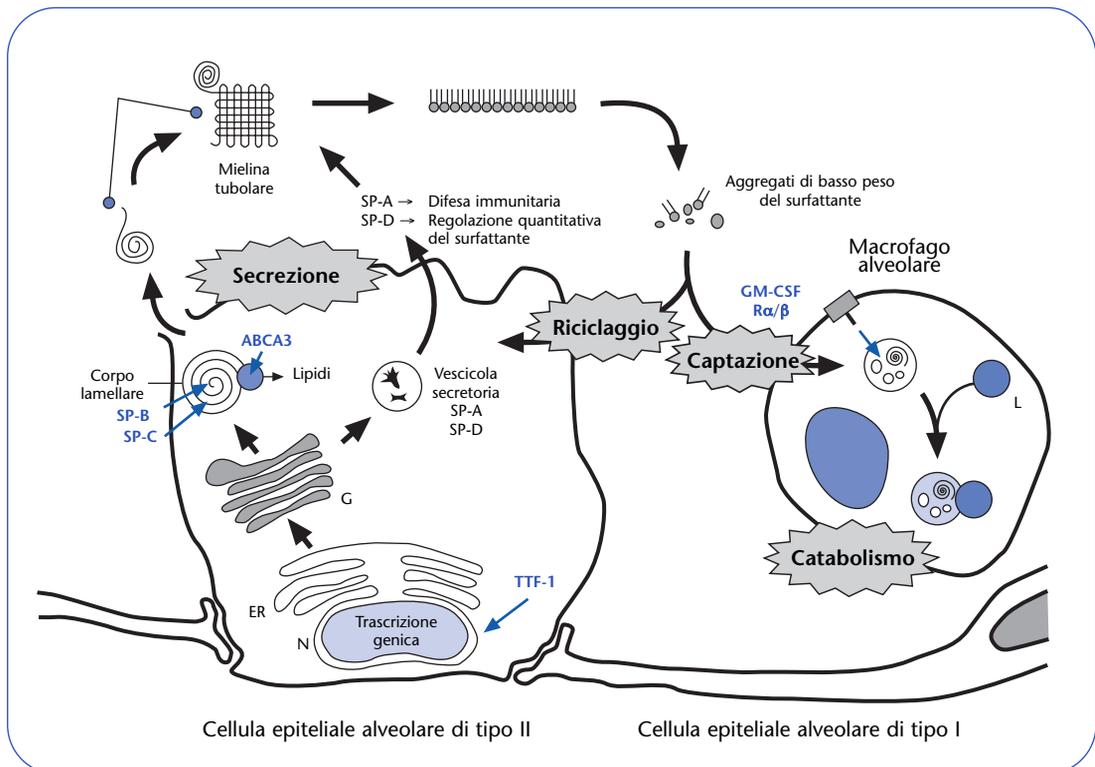
Corrispondenza: Olivier Danhaive, Divisione di Neonatologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù",  
Piazza Sant'Onofrio, 4, 00165 Roma;  
e-mail olivier.danhaive@opbg.net

### Introduzione

Il surfattante polmonare è costituito per il 90% da una miscela di fosfolipidi altamente specifici, il più significativo dei quali è la fosfatidilcolina, e di quattro proteine specifiche: Surfactant Protein A (SP-A), SP-B, SP-C e SP-D, che ne rappresentano complessivamente il 10%. Mentre SP-A e SP-D appartengono alla classe delle collectine e contribuiscono all'immunità innata a livello delle vie aeree, SP-B e SP-C svolgono un ruolo stabilizzante dello strato del surfattante a livello dell'alveolo e sono essenziali per le sue proprietà tensio-attive. L'omeostasi del surfattante è regolata da un complesso ciclo di sintesi, secrezione, metabolismo e riassorbimento a livello alveolare (Figura 1).

I fosfolipidi e le proteine del surfattante sono sintetizzati nelle cellule di tipo II e assemblati in organelli altamente specifici, i corpi lamellari caratterizzati da una struttura a bulbo di cipolla (pseudomielina), e poi secreti mediante esocitosi nell'alveolo sotto forma di mielina tubolare per formare lo strato del surfattante alveolare e consentire gli scambi gassosi. In seguito, il surfattante alveolare viene riassorbito e riciclato dai pneumociti di tipo II, oppure fagocitato e degradato dai macrofagi alveolari.

La Sindrome di Distress Respiratorio (RDS) del neonato pretermine è causata da un'insufficienza transitoria del surfattante legata all'imaturità polmonare. Diverse patologie del neonato e del



**Figura 1** Sintesi e catabolismo del surfattante. L'espressione dei geni correlati al surfattante è regolata nelle cellule epiteliali alveolari di tipo II da diversi fattori nucleari tra i quali TTF-1. I fosfolipidi specifici sono incorporati nei corpi lamellari dal trasportatore lipidico ABCA3, insieme alle proteine idrofobe SP-B e SP-C, per formare la pseudomieline, forma intracellulare del surfattante. Per esocitosi il surfattante è secreto nel lume alveolare e forma una struttura reticolare (mielina tubolare) che si espande in un strato semplice ricoprendo la superficie dell'alveolo. Dopo la degradazione, il surfattante può essere riciclato direttamente dalle cellule di tipo II o fagocitato e catabolizzato dai macrofagi alveolari, un processo attivato dalla citochina GM-CSF. Modificata da Whitsett JA, Wert SE, Trapnell BC. Hum Mol Genet 2004; 13: R207-R215.

bambino, quali polmoniti infettive o da inalazione, aspirazione di meconio, asfissia, ARDS o altre possono indurre un deficit secondario o un'inattivazione del surfattante, che ne complica il decorso.

Tuttavia, alcune forme di RDS apparentemente primitive e idiopatiche sono causate da mutazioni o delezioni nei geni che codificano e regolano la sintesi e il metabolismo del surfattante (Tabella 1).

## Aspetti genetici

### Deficit di SP-B

Il deficit di SP-B è una malattia estremamente rara (~1 per milione di nati vivi) trasmessa in modo autosomico recessivo, che si manifesta come RDS ad esordio neonatale e decorso ingravescente, generalmente fatale nell'arco delle prime settimane di vita [1]. Il gene SFTPB che codifica la SP-B è localizzato sul cromosoma 2 (locus 2p12-11.2). Sebbene ne siano state

descritte più di 30, la mutazione 121ins2 si ritrova in circa 70% dei casi. Queste mutazioni causano una carenza severa di SP-B nel surfattante, che perde le sue caratteristiche tensio-attive. I portatori eterozigoti (circa 1/1000-1/2500 nella popolazione generale, a seconda del gruppo etnico) sono asintomatici.

### Deficit di SP-C

Il deficit di SP-C è causato da mutazioni monoalliche (eterozigoti) del gene SFTPC, localizzato sul cromosoma 8 (locus 8p21), sporadiche in più di 50% dei casi, trasmesse in modo autosomico dominante negli altri [2]. Più di 20 mutazioni sono state descritte finora, la più frequente delle quali è la I73T. Queste mutazioni provocano generalmente l'accumulo del precursore della SP-C (pro-SP-C) a livello della cellula di tipo II e dello spazio alveolare.

Il quadro clinico del deficit di SP-C è estremamente variabile: portatori della stessa mutazione

**Tabella 1** Quadro comparativo dei deficit genetici del surfattante. RDS, Respiratory Distress Syndrome; ILD, Interstitial Lung Disease; DIP, Desquamative Interstitial Pneumonia; CL, Corpi Lamellari; CMV, Corpi MultiVescicolari.

	SP-B	SP-C	ABCA3	TTF-1	CSF2RA/B
Esordio	neonatale	infantile-adulto	neonatale-pediatico	neonatale-infantile	pediatrico
Presentazione	RDS	ILD	RDS, ILD	RDS, ILD	proteinosi alveolare
Gene	SFTPB	SFTPC	ABCA3	NKX2.1	CSF2RA/B
Locus	2p12-11.2	8p21	16p13.3	14q13	Xp22.32/22q2.2-13.1
Trasmissione	recessiva	dominante/sporadica	recessiva	dominante/sporadica	recessiva/sporadica
Prognosi	letale	variabile	cronica/letale	cronica/letale	cronica
Istologia	DIP	DIP	DIP	DIP	proteinosi alveolare
Ultrastruttura	CL anomali, CMV+++	CL anomali, grandi	CL "fried egg"	CL +++	macrofagi schiumosi

(I73T) sono stati riportati in epoca neonatale e all'età adulta. Tuttavia il quadro caratteristico consiste in malattia polmonare diffusa a esordio infantile o pediatrico, con un decorso cronico e una progressione verso l'insufficienza respiratoria terminale.

### Deficit di ABCA3

L'ATP-Binding Cassette transporter A3 (ABCA3) è una proteina espressa prevalentemente negli pneumociti di tipo II, che svolge un ruolo critico nel trasporto dei fosfolipidi e l'assemblaggio delle diverse componenti del surfattante nel corpo lamellare. Il deficit di ABCA3 è causato da mutazioni bi-alleleliche (in omozigosi o doppia eterozigosi) del gene ABCA3 (locus 16p13.3), che causano varie alterazioni dell'espressione, della localizzazione intracellulare o della funzione della proteina, che risultano in una disfunzione profonda del surfattante [3].

Più di 150 mutazioni sono state descritte, e quasi tutte sono circoscritte a un individuo o una famiglia. I famigliari portatori eterozigoti sono generalmente asintomatici. Il fenotipo del deficit di ABCA3 è anch'esso variabile, in qualche modo intermedio tra il deficit di SP-B e quello di SP-C. Tuttavia la maggioranza dei casi si manifesta come RDS neonatale apparentemente idiopatico, che mostra una risposta transitoria al trattamento con

surfattante esogeno, poi progredisce verso l'insufficienza respiratoria terminale entro poche settimane o mesi. Un'altra presentazione clinica è quella di polmonite interstiziale idiopatica in lattanti o bambini, ed eccezionalmente nell'adulto, con decorso cronico o progressivo. Si ritiene che il deficit di ABCA3 sia la forma più frequente di deficit congenito del surfattante.

### Deficit di TTF-1

Il Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) è un fattore di trascrizione essenziale nell'embriogenesi e la morfogenesi del polmone, della tiroide e del sistema nervoso centrale, in particolare l'ipofisi e l'ipotalamo. Inoltre, TTF-1 è responsabile in parte del processo di maturazione del polmone nel feto, regolando l'espressione di alcuni geni essenziali come SP-A, SP-B, SP-C e ABCA3.

L'aploinsufficienza del TTF-1, causata da delezioni o mutazioni in eterozigosi del gene NKX2-1 localizzato sul cromosoma 14 (locus 14q13), è stata riconosciuta come causa della "Brain-lung-thyroid syndrome", caratterizzata da ipotiroidismo congenito, insufficienza respiratoria e/o sintomi neurologici quali ipotonia neonatale e corea ereditaria benigna, in varie combinazioni [4].

Sintomi polmonari sono riportati in circa 50% dei casi, che si manifestano come RDS neonatale o polmonite interstiziale infantile di variabile entità.

### Deficit di CSF2RA e CSF2RB

Sebbene la proteinasi alveolare dipende da varie eziologie, il 90% degli adulti affetti presenta un disordine auto-immunitario con anticorpi anti-Granulocyte-Monocyte Colony-Stimulating Factor (GM-CSF, CSF2), che bloccano l'azione della citochina sui macrofagi alveolari, i quali perdono la capacità di metabolizzare il surfattante.

Un disordine simile ma su base genetica è stato recentemente descritto in alcuni bambini di età media di cinque anni, che presentavano dispnea progressiva idiopatica e quadro radiologico di proteinasi alveolare, nei quali sono state riscontrate mutazioni bi-alleliche della catena a del recettore del GM-CSF (CSF2RA) [5]. In un caso simile, è stata riportata una mutazione della catena b (CSFR2B) [6].

### Difetti complessi e varianti alleliche

Alcuni pazienti presentano anomalie molecolari complesse. Per esempio, in alcuni casi nei quali si riscontrano mutazioni eterozigoti di due diversi geni del surfattante, come SFTPC e ABCA3 ("eterozigosi composita"), la sintomatologia dipende dagli effetti combinati di deficit molecolari parziali. In alcuni pazienti con sintomatologia conclamata di deficit del surfattante, si riscontrano soltanto mutazioni in eterozigosi dell'ABCA3 o non si evidenziano anomalie delle sequenze codificanti dei geni del surfattante, il che suggerisce la presenza di anomalie in zone non studiate del gene, oppure mutazioni associate in altri geni tutt'ora sconosciuti.

In alternativa, si può ipotizzare che i deficit parziali causati da mutazioni eterozigote di geni recessivi (aploinsufficienza) possono alterare il decorso clinico di un'altra malattia respiratoria. A sostegno di questa ipotesi, è stato dimostrato che alcune varianti alleliche benigne (polimorfismi) nei geni associati al surfattante possono, da sole o in associazione fra loro, modificare l'incidenza o la severità della RDS nel prematuro.

## Diagnosi strumentale e molecolare

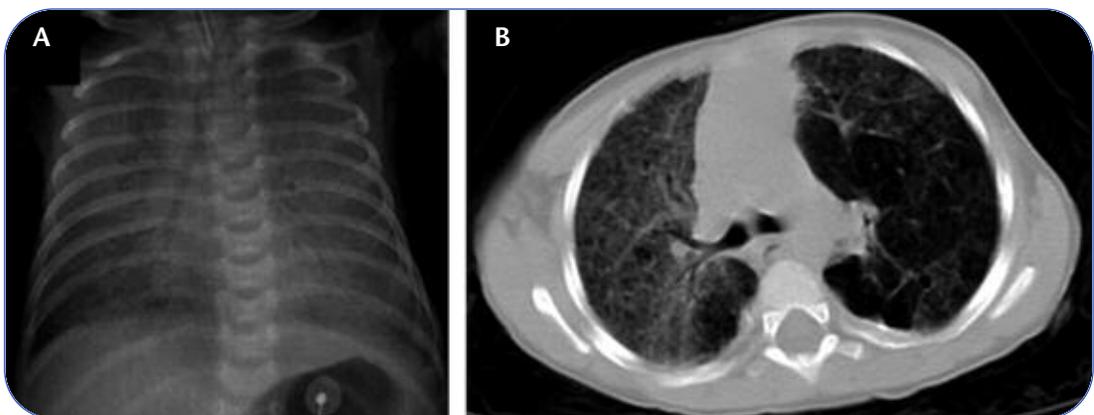
### Diagnosi per immagini

Nel neonato il quadro radiologico iniziale può essere simile a quello della RDS del prematurità, con evoluzione verso il "Diffuse lung disease" o la polmonite interstiziale. Nel lattante e il bambino, il quadro radiologico e la TAC più frequente è la polmonite interstiziale, che può evolvere verso la fibrosi polmonare con aree di enfisema e di consolidamento (Figura 2).

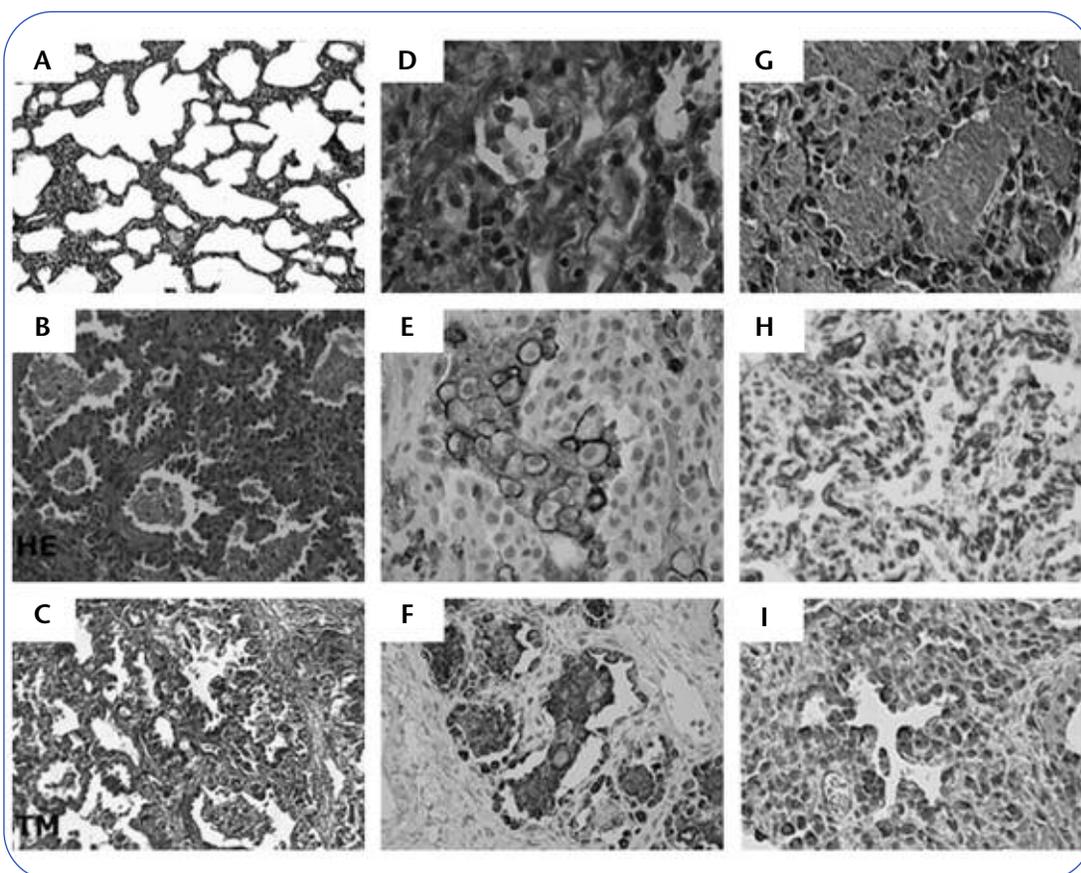
La proteinasi alveolare presenta un quadro TAC tipico, con ipodiafania diffusa multifocale e tralci interstiziali ispessiti.

### Istopatologia, ultrastruttura e studi biochimici

Indipendentemente del difetto molecolare, i deficit genetici del surfattante sono caratterizzati da vari gradi d'iperplasia dei pneumociti di tipo II, ispessimento e fibrosi interstiziale e accumulo di materiale cellulare e amorfo nello spazio alveolare, un quadro spesso riportato come polmonite interstiziale desquamativa (Figura 3).



**Figura 2** A) Radiografia del torace di un bambino di un mese con deficit di ABCA3, con ipodiafania diffusa "a vetro smerigliato" dei polmoni; B) TAC toracica a cinque mesi, che mostra interstiziopatia polmonare diffusa con bolle di enfisema.



**Figura 3** A) Tessuto polmonare normale ottenuto da lobectomia in un bambino di un mese con malformazione adenoidica cistica, ematoxilina-eosina, 20x. B-I, tessuto da biopsia polmonare in un bambino di un mese con deficit di ABCA3; B) Ispessimento interstiziale, iperplasia dei pneumociti di tipo II e materiale amorfo-cellulare nel lume alveolare (polmonite interstiziale desquamativa), ematoxilina-eosina, 20x; C-D) Depositi di collagene nell'interstizio, tricromia di Masson, 20x e 40x; E) Accumulo di macrofagi alveolari nel lume alveolare, colorazione immunohistochimica (IHC) con anticorpo anti-CD45; F) Iperplasia dei pneumociti di tipo II con abbondante espressione della SP-B, e con desquamazione intra-alveolare, IHC con anti-SP-B; G) Accumulo di materiale lipoproteico in alcuni alveoli, Periodic Acid Schiff (PAS); H) Normale rappresentazione del letto capillare polmonare, con regolare contatto con l'alveolo, IHC con anti-CD31; I) Regolare espressione della SP-C, IHC con anti-proSP-C.

Tuttavia, l'esame del polmone in microscopia elettronica mostra spesso anomalie dei corpi lamellari, che indirizzano con più specificità verso un difetto del surfattante, e permettono in molti casi un inquadramento preciso della malattia.

Nel deficit di SP-B, i corpi lamellari sono disorganizzati e si riscontra un accumulo di corpi multivescicolari; nel deficit di ABCA3 i corpi lamellari sono più piccoli, più densi, e contengono uno o più inclusioni dense ("fried egg"); nel deficit di SP-C i corpi lamellari sono più grandi e disorganizzati, con lamelle spesso assenti (Figura 4).

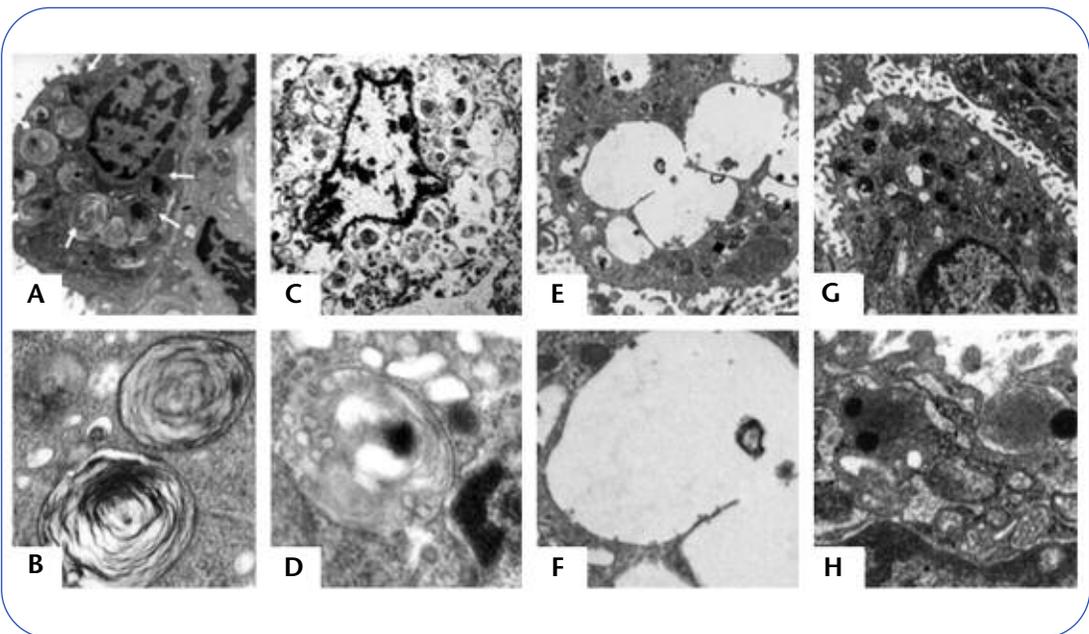
Anomalie della composizione fosfolipidica e proteica del surfattante sono state riportate nell'aspirato tracheale in pazienti con deficit genetici del surfattante; in particolare, l'assenza di SP-B

con presenza di pro-SP-C può essere un criterio diagnostico nel deficit di SP-B.

Tuttavia questi test sono di difficile realizzazione ed interpretazione, e hanno un interesse clinico limitato. Invece, lo studio dell'espressione delle proteine del surfattante mediante tecniche immunohistochimiche su tessuto fissato e/o congelato può rivelarsi in alcuni casi diagnostico e permettere di comprovare i risultati della genetica molecolare nel caso di nuove mutazioni.

#### Diagnosi genetica

I difetti molecolari vanno ricercati in base alla presentazione clinica per sequenziamento diretto dei geni correlati al surfattante su DNA genomico estratto dal sangue periferico.



**Figura 4** Microscopia elettronica a trasmissione del tessuto polmonare. A) Aspetto normale dello pneumocita di tipo II in un bambino di un mese con malformazione adenoide cistica congenita del polmone; B) Corpo lamellare normale; C-D) Paziente con deficit di SP-B. Corpi lamellari con struttura disorganizzata e numerosi corpi multi vescicolari; E-F) Paziente con deficit di SP-C. Alcuni corpi lamellari di dimensione superiore alla norma e privi di strutture pseudo-mieliniche; G-H) Paziente con deficit di ABCA3. Corpi lamellari piccoli, con lamelle dense o strutture cristalline e con uno o più nuclei densi.

Nelle forme con esordio neonatale acuto è indicato sequenziare per primo la SP-B (gene più piccolo) e poi l'ABCA3; nelle forme infantili e pediatriche, la SP-C e l'ABCA3; nelle forme sindromiche, in particolare con anomalie neurologiche e/o ipotiroidismo, il TTF-I; in caso di proteinasi alveolare, il CSF2RA.

Poiché mutazioni e delezioni sono numerose e spesso individuali, l'approccio del sequenziamento diretto è preferibile, e, compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente, è consigliato associarlo ad uno studio morfologico su tessuto polmonare biotico.

#### Studi cinetici del surfattante

Lo studio della sintesi della fosfatidilcolina disaturata e della SP-B mediante isolamento da aspirati tracheali seriali e gas-cromatografia dopo iniezioni di traccianti non radioattivi ( $^2\text{H}_2\text{O}$  e  $^{13}\text{C}$ -leucina marcati con isotopi stabili) è stato applicato in modo sperimentale a un piccolo numero di pazienti con deficit genetico del surfattante e potrebbe nel futuro rappresentare una tecnica diagnostica di ridotta invasività.

#### Trattamento

Non esistono a tutt'oggi terapie specifiche dei deficit genetici del surfattante. L'unico trattamento curativo disponibile, il trapianto polmonare, ha una prognosi sfavorevole in età pediatrica a prescindere dalla malattia primaria, con una sopravvivenza a cinque anni spesso inferiore al 50%, ed è reso difficile dalla scarsità di donatori idonei in età neonatale o infantile.

Pertanto, le forme ad esordio neonatale e quelle rapidamente progressive sono di difficile gestione e pongono spesso difficili questioni etiche. Trattamenti farmacologici con corticosteroidi, idrossiclorochina e azitromicina sono stati sporadicamente riportati, ma non esistono a tutt'oggi studi controllati sull'efficacia di questi farmaci nei deficit genetici del surfattante.

#### Conclusioni

I deficit genetici del surfattante rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie rare ma probabilmente poco riconosciute e diagnosticate. I principali quadri clinici, RDS neonatale e interstiziopatia nel bambino, sono altamente aspecifici, e i primi

accertamenti devono essere mirati ad escludere cause secondarie o transitorie.

La diagnosi dell'eziologia molecolare della malattia è complessa e richiede studi morfologici, ultrastrutturali, biochimici e analisi genetiche multiple. Il tessuto polmonare ottenuto da biopsia chirurgica o *post-mortem* deve essere prelevato a fresco, con diversi campioni conservati specificatamente per lo studio morfologico, la microscopia elettronica, ed eventuali studi immunohistologici e molecolari.

Il decorso clinico e la prognosi sono altamente variabili, a seconda del gene coinvolto, del tipo di mutazione, del grado di disfunzione del surfattante, della risposta dell'ospite e di eventuali patologie intercorrenti.

Solo un riconoscimento precoce dei casi potenziali e un inquadramento diagnostico integrato e multidisciplinare permetteranno di progredire nella conoscenza dei meccanismi complessi di queste malattie e di renderne possibile, un domani, la cura.

## Bibliografia

1. Noguee LM, Garnier G, Dietz HC, et al. *A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds.* J Clin Invest 1994; 93 (4): 1860-1863.
2. Guillot L, Epaud R, Thouvenin G, et al. *New surfactant protein C gene mutations associated with diffuse lung disease.* J Med Genet 2009; 46: 490-494.
3. Somaschini M, Noguee LM, Sassi I, et al. *Unexplained neonatal respiratory distress due to congenital surfactant deficiency.* J Pediatr 2007; 150: 649-653.
4. Guillot L, Carré A, Szinnai G, et al. *NKX2-1 mutations leading to surfactant protein promoter dysregulation cause interstitial lung disease in "Brain-Lung-Thyroid Syndrome".* Hum Mutat 2010; 31 (2): E1146-E11462.
5. Suzuki T, Sakagami T, Young LR, et al. *Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy.* Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 1292-1304.
6. Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P, et al. *Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common beta chain expression.* J Clin Invest 1997; 100: 2211-2217.

Serena Panigada, Chiara Gardella, Oliviero Sacco, Giovanni Arturo Rossi

Unità Operativa di Pediatria ad Indirizzo Pneumologico ed Allergologico, Istituto "Giannina Gaslini", Genova

# Le vasculiti con interessamento polmonare

## *Pulmonary involvement in vasculitis*

**Parole chiave:** polmone, vasculiti ANCA-associate, granulomatosi di Wegener, Sindrome di Churg-Strauss, poliangioite microscopica

**Keywords:** lung, ANCA-associated vasculitis, Wegener granulomatosis, Strauss syndrome, microscopic polyangiitis

**Riassunto.** Le vasculiti sono un gruppo di patologie caratterizzate da flogosi e necrosi dei vasi sanguigni arteriosi e venosi, di diverso calibro e di qualsiasi distretto corporeo. Le manifestazioni cliniche variano in rapporto al calibro e alla sede dei vasi coinvolti. Qualsiasi sindrome vasculitica può coinvolgere l'apparato respiratorio, le vasculiti ANCA-associate sono il gruppo che lo presenta più frequentemente. Esse presentano peculiarità proprie in età pediatrica. La diagnosi si basa su manifestazioni cliniche, anamnesi, alterazioni istologiche, dati di laboratorio e strumentali. Le immagini radiologiche evidenziano stadi precoci di malattia e caratterizzano tipo ed estensione delle lesioni. La terapia si avvale di protocolli che comprendono la somministrazione di farmaci anti-infiammatori ed immunosoppressivi. Gli schemi terapeutici comprendono due fasi: la prima ha l'obiettivo di indurre la remissione sintomatologica, la seconda invece, il mantenimento della remissione clinica. Le forme non-responsive sono trattate con farmaci biologici. Sono stati compiuti numerosi progressi nella loro terapia e sono stati pubblicati numerosi studi su casistica adulta. I dati in età pediatrica sono però scarsi, rendendo necessari ulteriori studi per valutare efficacia ed eventuale tossicità delle terapie a breve, medio e lungo termine.

Accettato per la pubblicazione il 7 gennaio 2011.

Corrispondenza: Serena Panigada, Unità Operativa di Pediatria ad Indirizzo Pneumologico ed Allergologico, Istituto "Giannina Gaslini", largo Gaslini, 16147 Genova; e-mail: serenapanigada@ospedale-gaslini.ge.it

### Introduzione

Le vasculiti rappresentano un gruppo di patologie caratterizzate da un processo infiammatorio associato a necrosi dei vasi sanguigni, sia arteriosi che venosi, di diverso calibro e di qualsiasi distretto corporeo [1]. L'infiammazione determina ostruzione del vaso interessato e talora alterazioni in senso aneurismatico con lesioni ischemico-emorragiche degli organi colpiti fino all'insufficienza d'organo. Le manifestazioni cliniche variano in rapporto al calibro e alla sede dei vasi coinvolti nel processo infiammatorio. Solo una piccola percentuale delle sindromi vasculitiche presenta coinvolgimento polmonare clinicamente significativo [2-3].

In particolare l'interessamento dell'apparato respiratorio è di comune riscontro nelle vasculiti dei piccoli vasi associate alla positività degli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofilii (ANCA); appartengono a questa classificazione la granulomatosi di Wegener, la sindrome di Churg-Strauss

e la poliangioite microscopica [4]. Le vasculiti ANCA-associate sono rare in età pediatrica e l'incidenza è di circa 2-5 nuovi casi/milione/anno [4]. Esistono altre forme vasculitiche che tipicamente colpiscono altri organi o apparati che possono presentare in una piccola percentuale di casi coinvolgimento polmonare: le vasculiti dei vasi di medio calibro (ad es. la panarterite nodosa) o quelle dei grossi vasi (i.e. l'arterite di Takayasu), la sindrome orticaria-vasculite, le vasculiti da immuno-complessi (ad es. la sindrome di Goodpasture) ed infine le vasculiti secondarie ad altre connettivopatie (ad es. il lupus eritematoso sistemico) oppure quelle secondarie e reazione avversa a farmaco [5].

Per avere un corretto orientamento diagnostico sono di fondamentale importanza le manifestazioni cliniche e la storia anamnestica, oltre alle alterazioni istologiche dell'organo coinvolto, ai dati di laboratorio e a quelli strumentali. Nella *Tabella 1*

Tabella 1 Quadri clinici in corso di vasculite. Modificata da [5].

Quadro clinico	Segni/sintomi	Dati di laboratorio e/o strumentali	Diagnosi differenziale
<b>Emorragia alveolare diffusa (secondaria a capillarite)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- infiltrati alveolari (tipicamente bilaterali)</li> <li>- emottisi</li> <li>- compromissione delle condizioni generali</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- caduta dei valori di Hb e/o Ht</li> <li>- aumento dei valori di DLco (&gt;30%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vasculiti ANCA-associate</li> <li>- capillarite polmonare isolata ANCA-negativa</li> </ul>
<b>Sindrome rene-polmone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- emorragia alveolare e/o capillarite</li> <li>- glomerulonefrite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- caduta dei valori di Hb e/o Ht</li> <li>- aumento dei valori di DLco (&gt;30%) presenza di cilindri eritrocitari al sedimento</li> <li>- ematuria (tipicamente con GR dismorfici)</li> <li>- proteinuria</li> <li>- aumento della creatinemia e della azotemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vasculiti ANCA-associate</li> <li>- sindrome di Goodpasture</li> <li>- LES</li> </ul>
<b>Alterazioni a livello delle alte vie aeree</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sinusite cronica senza apparente causa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alterazioni HRCT del massiccio facciale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vasculiti ANCA-associate (in particolare granulomatosi di Wegener)</li> </ul>
<b>Lesioni radiologiche</b>	varie lesioni sono possibili le più tipiche sono: <ul style="list-style-type: none"> <li>- nodulari</li> <li>- cavitarie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alterazioni radiologiche (radiografia polmonare standard e/o HRCT polmone)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- granulomatosi di Wegener</li> <li>- malattia neoplastica</li> <li>- forme infettive</li> </ul>
<b>Glomerulonefrite acuta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- edema</li> <li>- ipertensione arteriosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- presenza di cilindri eritrocitari al sedimento</li> <li>- ematuria (tipicamente con GR dismorfici)</li> <li>- proteinuria</li> <li>- aumento della creatinemia e della azotemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- glomerulonefriti in corso di vasculiti ANCA-associate</li> <li>- glomerulonefrite idiopatica</li> <li>- LES</li> <li>- sindrome di Goodpasture</li> <li>- glomerulonefrite post-infettiva</li> <li>- nefropatia da depositi di IgA</li> <li>- porpora di Schonlein-Henoch</li> </ul>
<b>Porpora</b>	porpora rilevata (segno di vasculite dei piccoli vasi cutanei)	biopsia cutanea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reazione a farmaco</li> <li>- vasculiti ANCA-associate</li> <li>- connettivopatie</li> <li>- forme infettive post-infettive</li> </ul>
<b>Mononeurite multipla</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dolore</li> <li>- parestesie</li> <li>- deficit motori</li> <li>- astenia</li> <li>- deficit funzionale</li> <li>- coinvolgimento di due o più nervi periferici</li> </ul>	alterazioni elettrofisiologiche	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vasculiti ANCA-associate</li> <li>- connettivopatie</li> </ul>
<b>Malattia multi-sistemica</b>	sintomi sistemici <ul style="list-style-type: none"> <li>- astenia</li> <li>- perdita di peso</li> <li>- febbre</li> </ul> sintomi a carico di altri organi: <ul style="list-style-type: none"> <li>- uveite</li> <li>- rash cutanei</li> <li>- artrite</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anomalie radiologiche</li> <li>- dispnea da sforzo</li> <li>- insufficienza renale</li> </ul>	aumento degli indici di flogosi alterazioni specifiche	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vasculiti ANCA-associate</li> <li>- connettivopatie</li> <li>- forme infettive</li> <li>- patologie oncologiche</li> </ul>

sono riportati schematicamente i quadri clinici più comunemente osservati ed evocativi di vasculite. Potenzialmente qualsiasi sindrome vasculitica può coinvolgere l'apparato respiratorio, lo scopo questa breve revisione è quello di approfondire quelle che lo presentano più frequentemente ovvero le vasculiti ANCA-associate.

## Vasculiti ANCA-associate

### Granulomatosi di Wegener

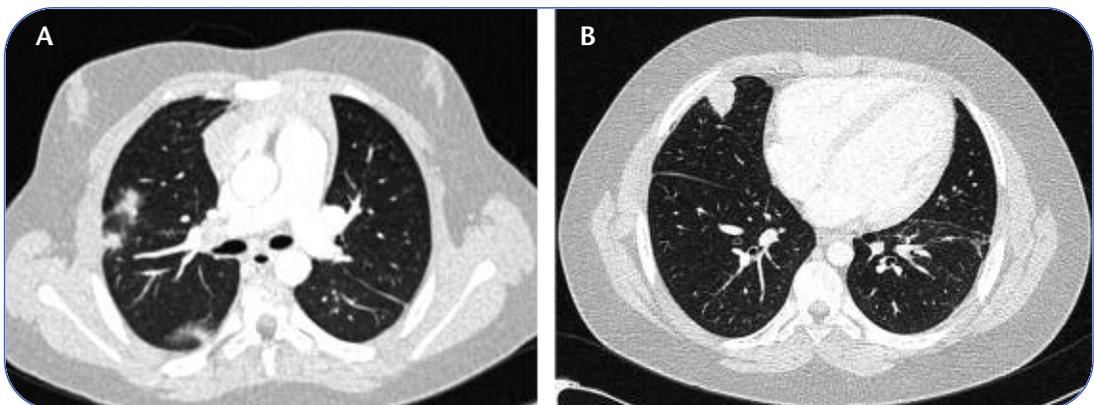
Malattia sistemica caratterizzata da lesioni di tipo granulomatoso, è la più frequente tra le vasculiti ANCA-associate, con una incidenza annua di 0,24 nuovi casi per 100.000 soggetti in età pediatrica [5]. Questa forma colpisce in particolare i vasi arteriosi di piccolo e medio calibro delle vie respiratorie superiori ed inferiori e del rene. Si caratterizza per la nota triade sintomatologica: 1) coinvolgimento delle alte vie aeree: sinusiti, otiti, ulcerazioni, alterazioni ossee e sottoglottiche, stenosi bronchiale; 2) coinvolgimento delle basse vie aeree: tosse, dolore toracico, dispnea, emottisi; 3) glomerulo nefrite [6-7].

I casi ad esordio pediatrico sono rari e presentano peculiarità cliniche proprie, come recentemente sottolineato dalle società scientifiche di reumatologia pediatrica EULAR, PRINTO e PRES che hanno elaborato nuovi criteri diagnostici per l'età pediatrica [8]. Sono stati realizzati i seguenti nuovi criteri diagnostici: granulomi all'esame istologico, coinvolgimento delle alte vie aeree, stenosi laringo-tracheo-bronchiale, coinvolgimento del parenchima

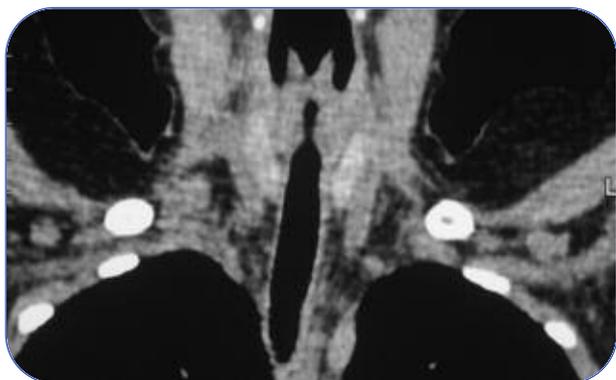
polmonare, ANCA-positività, coinvolgimento renale. Quando presenti tre dei sei criteri la diagnosi è corretta nel 95% dei casi [8].

Tra le peculiarità delle forme ad esordio in epoca pediatrica si osserva che la patologia respiratoria prevale su quella renale, in più del 70% dei casi è presente coinvolgimento a livello delle alte vie aeree, si osservano lesioni di tipo granulomatoso nel 54% dei pazienti (*Figura 1*), inoltre è tipica nei casi pediatrici la presenza di stenosi sottoglottica (*Figura 2*), presente circa nella metà dei casi mentre è molto più rara nell'adulto (10%) [9]. Solitamente compaiono per primi i sintomi a carico delle vie respiratorie superiori, caratterizzati da: sintomi nasali, perforazione del setto nasale, otite sierosa e sinusite, essendo quest'ultima solitamente un sintomo d'esordio. Ad essi si possono accompagnare sintomi sistemici aspecifici quali astenia, febbre, anoressia, calo ponderale, oppure sintomi a carico di altri organi ed apparati quali: lesioni cutanee, lesioni oculari e a carico dell'apparato muscoloscheletrico [5-6].

In un secondo tempo, in alcuni casi anche a distanza di anni, si verifica l'interessamento dell'apparato respiratorio inferiore e la pneumopatia, caratterizzata dalla presenza di noduli rotondeggianti a rapido accrescimento e da infiltrati polimorfici angio-centrici (*Figura 1*); da un punto di vista clinico si possono osservare: emottisi, dispnea, fino all'insufficienza respiratoria. Sono descritte anche in età pediatrica forme con esclusive localizzazioni polmonari [9]. Gli esami ematochimici, come in tutte le patologie autoimmuni sono aspecifici, si può evidenziare un



**Figura 1** Scansioni TC ad alta risoluzione del torace di un ragazzo di 12 anni affetto da granulomatosi di Wegener che dimostrano: A) multiple lesioni nodulari mantellari, alcune con aspetto confluyente circondate da ground glass, B) un nodulo tondeggiante a margini ben definiti, di circa 2 cm di diametro nel segmento laterale del lobo medio.



**Figura 2** Scansione TC alta risoluzione di una paziente affetta da granulomatosi di Wegener con stenosi tracheale.

aumento degli indici di flogosi (VES e PCR) e la presenza di anticorpi anti-nucleo (ANA), più specifici sono invece gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), tipici della granulomatosi di Wegener, riscontrabili nel 90% dei casi mentre sono più raramente riscontrabili in altre vasculiti (<5%). Nella maggior parte dei pazienti affetti (78%), sono presenti alterazioni radiologiche, sia alla radiografia standard ma soprattutto alla tomografia computerizzata (TC) al torace ad alta risoluzione, molto più frequenti rispetto ad altre vasculiti (<10%) [8-10]. Le lesioni più tipicamente osservate sono noduli tondeggianti, infiltrati, o noduli angiocentrici che possono escavarsi centralmente con possibilità di sviluppare complicanze infettive [8-10].

### Sindrome di Churg-Strauss

È una rara condizione, di rarissimo riscontro in età pediatrica, che associa uno stato atopico con asma all'insorgenza di una vasculite dei piccoli vasi. Si distingue clinicamente dalle altre vasculiti ANCA-associate, in particolare dalla granulomatosi di Wegener, entrando in diagnosi differenziale con altre sindromi eosinofile polmonari (asma allergico, alveolite allergica, reazione avversa a farmaci, parassitosi...) [5]. La sindrome è definita da una propria triade sintomatologica: 1) asma, 2) ipereosinofilia e 3) vasculite necrotizzante/granulomi. Diversamente da altre sindromi vasculitiche dei piccoli vasi, l'interessamento renale e l'emorragia polmonare sono rarissimi ed è raro il coinvolgimento muscolo-scheletrico. Un po' più frequenti sono le manifestazioni cutanee, del tratto gastrointestinale e del sistema nervoso periferico [11-12].

L'interessamento cardiaco con versamento pericardio e/o cardiomiopatia e la coesistenza di asma severo con insufficienza respiratoria aumentano sensibilmente il rischio di mortalità e sono state osservate più frequentemente in età pediatrica rispetto all'età adulta. Inoltre, seppur rara, la perforazione intestinale è un'altra causa di morte in questi pazienti [11-12].

Dal punto di vista istopatologico questa forma è caratterizzata da un'estesa infiltrazione eosinofila tissutale accompagnata ad una vasculite necrotizzante dei vasi di piccolo calibro e dalla presenza di granulomi vascolari ed extravascolari composti da un essudato eosinofilo-necrotico con degenerazione fibrinoide del collagene [11-12].

Alla radiologia del torace si possono evidenziare infiltrati alveolari ma il dato è molto aspecifico e deve essere correlato con la clinica ed i dati di laboratorio [13].

Gli esami ematochimici evidenziano eosinofilia e, in circa un quarto dei pazienti, positività degli ANCA, [11, 13]. Come per le altre forme di vasculiti, l'eziologia della sindrome di Churg-Strauss non è conosciuta. Tuttavia, recentemente è stata ipotizzata una possibile correlazione tra lo sviluppo di questa forma e l'uso di farmaci inibitori dei cisteinil-leucotrieni in soggetti con asma severa, in terapia con steroidi per via sistemica [14]. L'ipotesi più probabile è che sia invece la riduzione del trattamento cortisonico per effetto della terapia anti-leucotrienica, a "smascherare" la sindrome di Churg-Strauss [15-16].

### Poliangiite microscopica

Si tratta di una vasculite a patogenesi autoimmune, ANCA-associata, che coinvolge i piccoli vasi, caratterizzata dal punto di vista clinico ed istopatologico dall'assenza di formazione di granulomi [4, 17]. Presenta tipicamente un esordio lento, insidioso, con sintomi sistemici aspecifici, e nel suo decorso può colpire in modo variabile diversi organi anche se quello più frequentemente coinvolto è il rene, spesso con lo sviluppo di una glomerulonefrite a rapida progressione [5]. L'interessamento polmonare è più raro (10-30% dei casi) e, quando presente, si manifesta come emorragia alveolare diffusa, risultato di un quadro di capillarite, le cui manifestazioni tipiche sono l'emottisi, l'anemia e la dispnea [18]. L'emorragia alveolare può però manifestarsi in forma pauci-sintomatica, ma deve essere sospettata quando ad

un quadro radiologico di infiltrati alveolari bilaterali si associa il dato di laboratorio di una caduta dei valori di emoglobina e di ematocrito. Altri organi ed apparati più raramente coinvolti sono le articolazioni, la cute, il sistema nervoso periferico ed il tratto gastrointestinale.

## Diagnosi

La diagnosi si avvale di dati clinici ed anamnestici associati ad esami di laboratorio e strumentali. Un'attenta anamnesi ha un ruolo fondamentale per escludere una serie di condizioni patologiche che presentando segni e sintomi simili e devono entrare in diagnosi differenziale con le vasculiti. Queste, per esempio, comprendono altri tipo di connettivopatie, forme infettive, neoplastiche o reazioni avverse a farmaci. In tutti i casi è consigliata inizialmente l'esecuzione di accertamenti di routine quali: l'esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, gli indici di flogosi e di funzionalità epatica e renale, l'esame delle urine, la ricerca sierologica per l'epatite B e C. Esami più specifici ed approfonditi, che devono essere richiesti sulla base di un preciso orientamento clinico, sono le ricerche di autoanticorpi come gli ANA e il fattore reumatoide, ma soprattutto gli ANCA (C-ANCA e P-ANCA).

Gli ANCA, sono autoanticorpi diretti contro costituenti citoplasmatici dei neutrofilii e dei monociti; è possibile distinguere almeno due quadri fluoroscopici: uno citoplasmatico granulare (C-ANCA) ed uno perinucleare (P-ANCA). Il quadro C-ANCA è associato principalmente alla presenza degli anticorpi anti-proteinasi 3 (Ab anti-PR3), mentre il P-ANCA agli anticorpi anti-mieloperossidasi (anti-MPO). È noto che gli anticorpi anti-PR3 sono diagnostici per la granulomatosi di Wegener, mentre gli anti-MPO sono strettamente associati con la poliangiite microscopica e la glomerulonefrite necrosante focale pauci-immune [19-20].

Il dosaggio degli ANCA ha un ruolo anche nel *follow up* dei pazienti, in quanto la loro presenza ed il loro titolo correlano con l'attività di malattia.

Le immagini radiologiche sono di grande utilità poiché molto spesso offrono informazioni fondamentali dal punto di vista diagnostico. La radiografia del torace standard e la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) polmonare ad alta risoluzione permettono di evidenziare stadi precoci di malattia, asintomatici dal punto di vista clinico, ma anche di caratterizzare morfologicamente il tipo e

l'estensione delle lesioni. Il ruolo diagnostico della fibro-broncoscopia con lavaggio broncoalveolare è limitato ai casi di emorragia alveolare diffusa e di infezioni opportunistiche (e non) sovrapposte. Le biopsie transbronchiali durante fibrobroncoscopia spesso non permettono di ottenere campioni di dimensioni sufficienti per effettuare una corretta diagnosi [21].

Gli esami istologici effettuati su biopsie eseguite su diversi tessuti, in base al coinvolgimento d'organo, hanno un diverso significato diagnostico a seconda delle sedi di prelievo. È, per esempio, fondamentale nei casi con glomerulonefrite acuta, mentre assume un ruolo spesso meno importante a livello della cute, delle cavità nasali e dei bronchi, perché spesso rivela quadri non specifici da interpretare nel contesto clinico del singolo paziente. Nei casi con coinvolgimento polmonare, la biopsia in toracoscopia è il gold standard diagnostico [6].

## Trattamento

La terapia delle vasculiti si avvale di protocolli che comprendono la somministrazione di farmaci anti-infiammatori ed immunosoppressivi. Tra i farmaci più comunemente in uso ricordiamo i corticosteroidi, il metotrexate, l'azatioprina e la ciclofosfamide, utilizzati in associazioni diverse tra loro in base alla gravità e all'estensione della malattia. I protocolli più aggressivi ed i trattamenti a lungo termine possono provocare effetti collaterali e complicanze anche gravi.

Per questo motivo un gruppo di esperti chiamato European Vasculitis Study Group ha proposto un sistema di stadiazione basato su cinque diversi stadi di gravità: forma limitata, forma diffusa precoce, forma diffusa, forma severa e forma refrattaria al trattamento. Ad ogni stadio, determinato tramite frequenti valutazioni cliniche e strumentali, corrispondono diversi schemi terapeutici [17]. Gli schemi terapeutici classici comprendono due fasi. Nella prima fase, che ha l'obiettivo di indurre la remissione sintomatologica, si utilizzano farmaci immuno-soppressivi, talvolta combinati ed a dosaggi elevati. Nella seconda fase, di mantenimento, viene normalmente ridotto il dosaggio e/o il numero di farmaci utilizzati, con l'obiettivo di minimizzare gli effetti collaterali e le complicanze, pur mantenendo la remissione clinica. Nelle forme più severe, con emorragia alveolare diffusa, è talvolta necessario ricorrere alla plasmaferesi oppure all'utilizzo di fattore VII attivato per promuovere

l'emostasi. Nei casi refrattari ad ogni tipo di terapia, è stata proposta di sottoporre i pazienti a circolazione extracorporea, ma si tratta di un trattamento tuttora controverso [22].

Nelle forme che non rispondono alle terapie convenzionali possono essere considerate nuove strategie terapeutiche, quali l'uso di farmaci biologici (l'efficacia dei quali è ancora oggetto di studio), gli inibitori del TNF- $\alpha$  [23-24], l'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab, che colpisce selettivamente i linfociti B [25-26], il micofenolato mofetile, farmaco in grado di sopprimere entrambi i B e T-linfociti, la globulina antitimocita, un altro farmaco anti-linfociti T [27] ed infine un nuovo farmaco chiamato leflunomide in grado di colpire selettivamente i linfociti T [28].

È intuitivo che un attento monitoraggio dei pazienti è fondamentale per evidenziare e diagnosticare correttamente ogni eventuale riacutizzazione

della malattia, possibili effetti avversi e processi infettivi opportunistici. In associazione alla terapia immuno-soppressiva classica vi sono numerose misure di supporto da considerare, come gli aspetti nutrizionali (particolarmente importanti nell'età evolutiva), il supporto psicologico e quello scolastico.

## Conclusioni

Sono stati compiuti numerosi progressi nella terapia delle vasculiti ANCA-associate e sono stati recentemente pubblicati numerosi studi randomizzati e controllati su casistica adulta che hanno fornito dati basati sull'evidenza per la gestione e la cura di queste malattie. I dati in età pediatrica sono però scarsi, rendendo necessari ulteriori studi per valutarne l'efficacia e la eventuale tossicità a breve, medio e lungo termine.

## Bibliografia

1. Jayne D. *Update on the European Vasculitis Study Group trials*. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 48-55.
2. Chandler DB, Fulmer JD. *Pulmonary Vasculitis*. *Lung* 1985; 163: 257-273.
3. Schwarz MI, Brown KK. *Small vessel vasculitis of the lung*. *Thorax* 2000; 55: 502-520.
4. Chernick V. *Pulmonary vasculitides in children*. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: S243-S244.
5. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, et al. *Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis*. *Chest* 2006; 129: 452-465.
6. Frankel SK, Sullivan EJ, Brown KK. *Vasculitis: Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa, and Takayasu arteritis*. *Crit Care Clin* 2002; 18: 855-879.
7. Cordier J-F, Valeyre D, Guillevin L, et al. *Pulmonary Wegener's granulomatosis: a clinical and imaging study of 77 cases*. *Chest* 1990; 97: 906-912.
8. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis, Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria*. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798-806.
9. Sacco O, Fregonese B, Gambini C, et al. *Rapidly progressing pulmonary nodules in a 14 yr old boy*. *Eur Respir J* 1998; 11: 510-513.
10. Panigada S, Ravelli A, Sacco O, et al. *Atteinte respiratoire ou cours des maladies systemiques*. In: *Pneumologie pédiatrique*. De Blic J, Delacourt C

eds. *Médecine-Sciences* Flammarion, Lavoisier; 2009: 158-165.

**11.** Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, et al. *Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients*. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39: 108-115.

**12.** Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. *Churg-Strauss syndrome: clinical study and long-term follow-up of 96 patients*. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 26-37.

**13.** Katzenstein AL. *Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung: a review*. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 767-772.

**14.** Weschler ME, Finn D, Gunawardena D, et al. *Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma*. *Chest* 2000; 117: 708-713.

**15.** Keogh KA, Specks U. *Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists*. *Am J Med* 2003; 115: 284-290.

**16.** Coulter D. *Pro-active safety surveillance*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000; 9: 273-280.

**17.** Jayne D. *Update on the European Vasculitis Study Group trials*. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 48-55.

**18.** Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. *Microscopic polyangiitis*. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 421-430.

**19.** Falk RJ, Jennette JC. *Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis*. *N Engl J Med* 1988; 318: 1651-1657.

**20.** Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, et al. *Association of autoantibodies to myeloperoxidase with different form of vasculitis*. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1264-1272.

**21.** Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, et al. *Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides*. *Eur Respir J* 1997; 10: 2738-2743.

**22.** Ahmed SH, Aziz T, Cochran J, et al. *Use of extracorporeal membrane oxygenation in a patient with diffuse alveolar hemorrhage*. *Chest* 2004; 126: 305-309.

**23.** Booth A, Harper L, Hammad T, et al. *Prospective study of TNF blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated systemic vasculitis*. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 717-721.

**24.** Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, et al. *Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis*. *Rheumatology* 2002; 41: 1303-1307.

**25.** Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, et al. *Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 262-268.

**26.** Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, et al. *Tolerance and short-term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases*. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 913-920.

**27.** Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, et al. *Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients*. *Kidney Int* 2004; 65: 1440-1448.

**28.** Metzler C, Fink C, Lamprecht P, et al. *Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis*. *Rheumatology* 2004; 43: 315-320.

Valeria Caldarelli<sup>1</sup>, Maria Marsella<sup>1</sup>, Maria Rita Govoni<sup>2</sup>, Lucetta Capra<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara; <sup>2</sup> Centro di riferimento regionale per la diagnosi e cura della talassemia ed emoglobinopatie, U.O. di Pediatria Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara; <sup>3</sup> Ambulatorio di Allergologia Pediatrica, U.O. di Pediatria Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

# La malattia polmonare associata alla drepanocitosi

## *Lung disease in sickle cell anemia*

**Parole chiave:** anemia falciforme, complicanze polmonari

**Keywords:** sickle cell anemia, pulmonary complications

**Riassunto.** Il termine "drepanocitosi" si riferisce ad un gruppo di anemie emolitiche congenite caratterizzate da alterazioni reologiche del microcircolo che causano vaso occlusione e danno endoteliale. Tale meccanismo è responsabile di crisi dolorose e complicanze a carico di vari organi ed apparati. L'apparato respiratorio è tra quelli più colpiti, con manifestazioni acute (sindrome toracica acuta) e croniche (aumentata reattività delle vie aeree, asma, ipertensione polmonare, sindrome restrittiva). Poiché la migrazione dalle zone con alta prevalenza di drepanocitosi (Africa) ha reso questa malattia frequente anche nel mondo occidentale, è fondamentale che il pediatra ne conosca le manifestazioni cliniche e ne sappia prevenire le complicanze. La terapia fondamentale (e la prevenzione delle patologie d'organo) consiste nel mantenere dei buoni livelli di emoglobina, ma le trasfusioni si accompagnano ad aumentato deposito ferro nei parenchimi che, nel polmone, favorisce la sindrome restrittiva. Un attento *follow-up* della funzionalità respiratoria è necessario per valutare quanto precoce sia il danno polmonare e quanto i provvedimenti terapeutici possano modificarne la storia naturale.

*Accettato per la pubblicazione il 3 febbraio 2011.*

Corrispondenza: Lucetta Capra, U.O. Pediatria Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara, Corso Giovecca, 203, 44121 Ferrara  
e-mail: cpl@unife.it

### Introduzione

Le emoglobinopatie rappresentano le malattie monogeniche più comuni nel mondo. Stime recenti suggeriscono che almeno il 7% della popolazione mondiale è portatore di una emoglobinopatia e circa 300.000-400.000 bambini nascono ogni anno con una di esse. La maggioranza (circa 250.000) ha una drepanocitosi [1]. La prevalenza dei neonati con drepanocitosi varia tra lo 0,1/1.000 (in paesi non endemici) al 20/1.000 (Africa) [2].

Il termine "drepanocitosi" o Anemia Falciforme (AF) si riferisce ad un gruppo di anemie emolitiche congenite, in cui gli eritrociti contengono emoglobina patologica in concentrazione variabile. Si tratta di anomalie delle catene  $\beta$ -globiniche, legate a mutazioni puntiformi trasmesse in modo

autosomico recessivo. La forma più comune di emoglobina patologica è l'emoglobina S (HbS), caratterizzata dalla sostituzione di un nucleotide (GATàGTG) nel 6° codone dell'esone I della catena globinica (cromosoma 11), dove l'acido glutamico viene sostituito dalla valina. Questa mutazione determina nella catena globinica una regione idrofobica, che, in condizioni di deossigenazione, facilita la polimerizzazione delle molecole di HbS, con danno della membrana eritrocitaria e alterazioni reologiche, in particolare del microcircolo, e conseguente danno endoteliale, emolisi, e vaso occlusione [3]. Nella forma omozigote la drepanocitosi (HbSS) viene trasmessa da entrambi i genitori. Esistono altre forme di drepanocitosi, legate alla presenza di emoglobine patologiche diverse, che si

traducono in quadri clinici di gravità variabile. Le più conosciute sono riportate nella *Tabella 1*.

### Drepanocitosi

Approssimativamente 30 milioni di individui nel mondo sono affetti da HbSS. Gli individui eterozigoti per HbS sono protetti nei confronti della malaria. Per questo motivo, nei paesi a forte incidenza malarica questo gene è stato selezionato positivamente, e in alcune regioni dell'Africa, soprattutto nelle popolazioni subsahariane, la sua frequenza raggiunge il 40%, con un'alta proporzione di eterozigoti, mentre il 14% dei bambini nasce con la malattia.

Le migrazioni dei popoli dalle zone di alta prevalenza alle zone con bassa prevalenza ha sostanzialmente modificato, soprattutto negli ultimi 15 anni, la distribuzione geografica di questa malattia; attualmente il gene S si riscontra con maggiore frequenza nei paesi dove l'immigrazione di persone di origine africana o mediterranea è stata più intensa, come negli Stati Uniti, in Canada, in Australia e, più recentemente, nel Nord Europa.

In Italia fino agli anni Cinquanta il gene S era proprio delle popolazioni meridionali (soprattutto siciliana). Negli anni successivi l'emigrazione interna ne ha favorito la diffusione in altre regioni d'Italia, soprattutto nelle città del Nord più industrializzate. In Sicilia l'incidenza del gene S è del 2%, raggiungendo in alcune zone picchi del 13%.

In questi ultimi anni stiamo assistendo ad una nuova fase migratoria che interessa tutte le regioni italiane, anche se le regioni maggiormente interessate sono quelle del Centro-Nord, dove gli immigrati costituiscono il 3% della popolazione residente. In Italia sono presenti più di 2 milioni di immigrati, che nei prossimi anni sicuramente aumenteranno; molti di loro provengono da regioni ad alta

prevalenza di emoglobinopatie, pertanto la distribuzione e la presenza della malattia drepanocitica sono destinate ad aumentare [1].

A causa del costante aumento dei bambini affetti da emoglobinopatie, l'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2006 e l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite nel 2008, hanno stilato dei documenti atti a migliorare ed uniformare la prevenzione e gestione della AF e ridurre la mortalità e morbidità correlate.

### Fisiopatologia

Una volta deossigenata, l'emoglobina S polimerizza, alterando la morfologia e la funzione cellulare. L'adesione dei globuli rossi all'endotelio vascolare rappresenta l'evento centrale del fenomeno di vaso-occlusione, responsabile della maggior parte dei sintomi clinici. Il *primum movens* sembra essere rappresentato dall'azione di molecole di adesione, espresse sulla superficie cellulare di reticolociti "stressati", contenenti polimeri di emoglobina S, che attivano un meccanismo a cascata di adesione-inflammation-aumentata adesione, che continua e si rinforza. Esistono evidenze che la drepanocitosi sia una complessa condizione di infiammazione cronica, in cui sono aumentati i livelli plasmatici di mediatori della flogosi, come IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, CD40 ligando, TNF, endotelina 1. Queste citochine sono sia la causa che il prodotto della adesione ed interazione tra eritrociti, endotelio, leucociti e piastrine, nelle fasi di ischemia-riperfusion tissutale, legate all'occlusione microvascolare. Anche il sistema coagulativo è attivato, realizzando uno stato di ipercoagulabilità, con aumento della trombina circolante e ridotti livelli delle proteine antitrombotiche C e S. Le anomalie dei globuli rossi determinano, inoltre, uno squilibrio ionico a carico dei canali

**Tabella 1** Varianti patologiche più comuni di HbS e pattern elettroforetico adulto. N, normale; ↑, aumentato; ↓, diminuito.

Genotipo	Malattia	Frequenza	Esordio	MCV	Elettroforesi			
					HbS	HbA2	HbC	HbF
bS	SCD-SS	65%	emolisi ed anemia dopo 6-12 mesi	N o ↑	77-97			1-20
bS-bC	SCD-SC	25%	lieve/assente anemia dopo 2 anni	N o ↓	46-48	2-3,5	46-48	
bA-bS	SCD-S/b+thal	8%	lieve/assente anemia dopo i 2 anni	N o ↓	60-88	4-7		5-20
bA/bS	SCD-S/b0thal	2%	emolisi ed anemia dopo 6-12 mesi	↓	73-95	4-7		1-20

del calcio, che porta a disidratazione cellulare, a sua volta responsabile della falcizzazione e della vaso-occlusione. Infine, la riduzione di ossido nitrico (NO), legata all'emolisi, contribuisce alla vaso-costrizione, favorendo l'ipossia tissutale ed il danno d'organo [4].

L'anemia generalmente si manifesta dopo il 4°-6° mese di vita, quando l'emoglobina fetale viene sostituita dall'HbS. I livelli di emoglobina sono bassi e si mantengono in genere tra i 7 ed i 10 g/dl; in particolari situazioni l'anemia si aggrava acutamente, come nelle crisi di sequestro splenico e nelle aplasie midollari, talvolta associate ad infezione da *Parvovirus*, che rappresenta di fatto la più temibile infezione virale per questi pazienti. L'anemia cronica, pur responsabile del pallore, della splenomegalia, della colelitiasi, delle ulcere cutanee degli arti inferiori, dell'ittero, di per sé non richiede la terapia trasfusionale, perché l'emoglobina S ha una bassa affinità per l'ossigeno, e lo cede più facilmente ai tessuti dell'emoglobina A. La presenza di infezioni lievi o di crisi dolorose lievi o ben controllabili non richiede emotrasfusioni. Il trattamento trasfusionale, sporadico o regolare, diventa

invece obbligatorio in alcune situazioni (Tabella 2). I bambini con drepanocitosi sono a rischio di sviluppare infezioni batteriche gravi, legate soprattutto a pneumococco (*Streptococcus pneumoniae*), stafilococco, meningococco (*Neisseria meningitidis*), salmonella, *Haemophilus influenzae* ed *Escherichia Coli*; tutte le Linee Guida raccomandano la profilassi penicillinica dal momento della diagnosi, e la somministrazione del vaccino antipneumococcico a tutti i soggetti.

In generale si ammette che esistano fattori prognostici sfavorevoli, clinici e di laboratorio: essi sono l'esordio precoce, le crisi dolorose frequenti (>7-10/anno) e le infezioni ricorrenti, insieme alla presenza di leucocitosi (>15.000/mm<sup>3</sup>) e ad una percentuale di HbF all'elettroforesi minore del 10% [4]. Accanto alla terapia della crisi dolorosa acuta, esistono trattamenti di fondo rappresentati dal supporto trasfusionale, sporadico o regolare, dall'exanguino-trasfusione, dalla idrossiurea (induttore dell'HbF) e, per le forme più severe, sia pur con mortalità intorno al 10%, dal trapianto di midollo. Le diverse indicazioni e modalità sono riportate ancora nella Tabella 2.

**Tabella 2** Opzioni terapeutiche nella drepanocitosi. MCV, Volume cellulare medio; NO, ossido nitrico.

Terapia	Indicazione clinica
Idrossiurea	Più di tre gravi crisi dolorose per anno che richiedano l'ospedalizzazione o terapia idratante ed analgesica a domicilio per più di 10 giorni. Frequenti episodi di sindrome acuta polmonare. Ulcere malleolari recidivanti. Priapismo resistente al trattamento standard. Grave anemia sintomatica con allo immunizzazione. Episodi di TIA
Terapia trasfusionale sporadica	Anemia marcata (Hb<6g/dl) e scompenso cardiocircolatorio Sequestrazione splenica Crisi aplastiche Ematuria
Terapia trasfusionale regolare	Stroke e sua prevenzione Dispnea e affaticabilità Disfunzione cronica d'organo (cuore, rene, polmone) Gravidanza (complicazioni e/o ultimo trimestre)
Exanguino-trasfusione	Stroke Sindrome polmonare Priapismo Interventi chirurgici oculari Vaso-occlusione dell'arteria retinica Shock settico Insufficienza multiorgano Episodi dolorosi che durino più di 7 giorni Ulcere agli arti inferiori resistenti al trattamento
Trapianto di midollo (da donatore HLA-identico)	Stroke Sindrome toracica ricorrente Dolore severo Alloimmunizzazione Insuccesso di altre terapie

## Patologia respiratoria nella drepanocitosi

Nell'evoluzione della malattia, l'apparato respiratorio è tra i più colpiti dal danno endoteliale. Infatti la capacità di trasporto di ossigeno dei globuli rossi è legata alla presenza di emoglobina funzionante: i difetti genetici possono produrre sub unità anomale/proteine disfunzionali o bassi livelli di Hb normale e quindi disfunzioni respiratorie. Quando l'HbS è deossigenata, si aggrega in polimeri. Questo dà vita a globuli rossi nettamente meno flessibili che contribuiscono all'ostruzione microvascolare ed emolisi caratterizzanti la AF.

Gli effetti avversi polmonari vanno dal danno parenchimale alle alterazioni della funzione vascolare polmonare. Una diagnosi tempestiva delle complicanze polmonari è auspicabile al fine di eseguire una terapia adeguata e ridurre la morbilità e mortalità di questi pazienti.

Le manifestazioni acute sono costituite dagli eventi vaso-occlusivi dolorosi o da eventi potenzialmente fatali (sepsi, sindrome toracica acuta o Acute Chest Syndrome, *stroke*, sequestro splenico). Anche se le manifestazioni neurologiche della malattia sono particolarmente temibili (*stroke* nell'11% dei bambini con AF, infarti cerebrali silenti nel 35%), restano comunque le complicanze polmonari le più importanti cause di morbilità e mortalità con il 20% dei pazienti affetti che presentano complicanze fatali.

### Sindrome Toracica Acuta (STA)

La definizione di STA è molto variabile, la più tipica include la presenza di febbre, distress respiratorio e radiopacità alla radiografia toracica cui si associano anche dolore toracico, broncospasmo e/o tosse [5]. I sintomi sono causati dalla comparsa di nuovi infiltrati polmonari con consolidamento alveolare ma senza atelettasia che coinvolgono almeno un intero segmento polmonare. Possono essere presenti segni di infiammazione sistemici come febbre elevata e leucocitosi. Generalmente è preceduta da una crisi vaso-occlusiva dolorosa con un'emolisi acuta e riduzione del valore di emoglobina di circa 0,78 g/dl dal valore basale [5]; questo crea un circolo vizioso di alterazione del rapporto ventilazione/perfusione che aumenta l'ipossiemia e peggiora la polimerizzazione dell'HbS con conseguente vaso-occlusione.

Recentemente è stato riscontrato che pazienti con più di tre crisi dolorose insorte negli ultimi

dodici mesi dal ricovero, riportavano più frequentemente una STA e che il numero di questi episodi era associato al numero di infezioni respiratorie nell'ultimo anno per cui i sintomi di infezioni respiratorie quali tosse e *wheezing* fungono da *trigger* per gli episodi vaso-occlusivi cui fa seguito spesso la STA [6] (Tabella 3).

Anche se nel 45% dei pazienti la causa scatenante la STA non viene riconosciuta [2], gli eventi più frequentemente implicati sono:

- infezioni polmonari da un patogeno acquisito in comunità: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, virus respiratorio sinciziale e *Streptococcus pneumoniae*;
- infarti del parenchima polmonare o vaso-occlusioni locali che spesso esitano in una cavitazione centrale;
- embolie lipidiche (più frequenti negli adulti). Accadono sempre durante una crisi vaso-occlusiva severa in cui l'infarto e l'edema del midollo osseo causano una necrosi con entrata in circolo di materiali necrotici midollari e conseguente occlusione dei vasi polmonari associata ad ipossiemia acuta e aumento rapido della pressione arteriosa polmonare.

Il trattamento della STA è prevalentemente di supporto e dovrebbe comprendere la supplementazione di ossigeno tale da mantenere la Saturazione arteriosa (SaO<sub>2</sub>) superiore a 92% e l'analgesia. La terapia antiasmatica va associata se c'è evidenza di iperreattività bronchiale. Una terapia antibiotica empirica deve essere somministrata a tutti i pazienti e mirata alla copertura di batteri tipici ed atipici. Le trasfusioni restano comunque il fulcro del trattamento della STA (globuli rossi concentrati per raggiungere un livello di Hb di 10 g/dL ma non superiore a 11,5 g/dL per il rischio dell'aumento della viscosità sanguigna).

**Tabella 3** Condizioni "trigger" per la polimerizzazione dell'HbS.

Soggiorno in montagna  
Escursioni in elicottero  
Fatica fisica eccessiva  
Apnea  
Freddo intenso  
Caldo eccessivo  
Malattie infettive  
Emozioni violente  
Fumo di sigarette

I pazienti affetti da AF sono a rischio di sviluppare alloanticorpi, per cui il reperimento di emazie compatibili può diventare un problema.

I pazienti pediatrici con crisi vaso-occlusive frequenti devono essere sottoposti ad un regime di trasfusioni cronico [7]. In alternativa la terapia con idrossiurea sembra ridurre del 50% il rischio di STA [8]. I pazienti con sintomi respiratori devono periodicamente essere sottoposti a prove di funzionalità respiratoria ed a pulsossimetria notturna per escludere eventuali alterazioni polmonari [9-10].

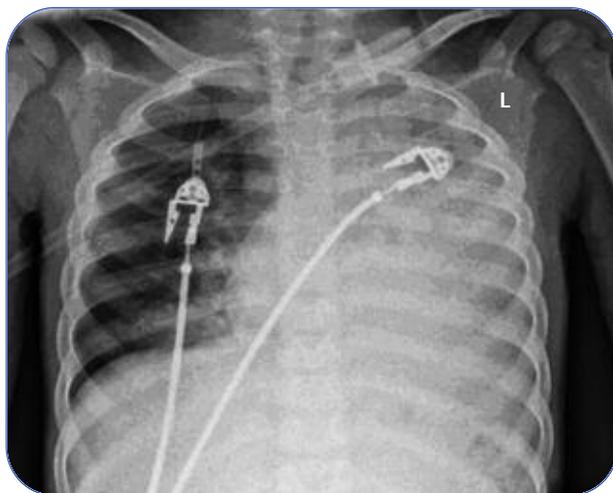
### Caso clinico di STA da drepanocitosi

(N.d.A. Maria Marsella è attualmente all'ambulatorio per l'anemia falciforme del Department of Haematology – The Royal London Hospital)

A.A. è un bambino di tre anni di origini nigeriane, affetto da drepanocitosi (HbSS), diagnosticata allo screening neonatale. Viene seguito nel nostro ambulatorio regolarmente dalla nascita. All'anamnesi patologica remota risulta un solo episodio di dattilite acuta all'età di 18 mesi. Per il resto A. è sempre stato bene. Assume regolarmente acido folico e penicillina V.

In una fredda giornata autunnale il piccolo viene ricoverato presso il nostro reparto in seguito alla comparsa di dolore all'emitorace sinistro. A casa i genitori hanno somministrato paracetamolo, ibuprofene e codeina come in altre occasioni di crisi dolorosa, senza beneficio. Quindi, in Pronto Soccorso Pediatrico vengono somministrati una dose di diamorfina intranasale e 2 di morfina *per os* con parziale risposta del dolore. L'obiettività toracica all'ingresso è nella norma e A. è apiretico, ma silenzioso e sofferente. L'RX torace mostra segni aspecifici di infiltrazione peribronchiale bilaterale, in assenza di addensamenti. Agli esami ematici presenta emoglobina totale (HB) 8,2 g/dl, leucocitosi neutrofila (GB 16.500/mmc, Neu 13.400/mmc), PCR negativa, HbS 76%, HbF 12,6%. Viene quindi ricoverato in osservazione. Nelle prime 24 ore rimane apiretico con parametri vitali nella norma (SatO<sub>2</sub> 98% in ambiente aereo, FR 24 atti/min, FC 100 bpm). È stata proseguita la terapia antidolorifica con paracetamolo, ibuprofene e morfina.

Poi improvvisamente A. presenta deterioramento clinico con comparsa di insufficienza respiratoria con aumentato fabbisogno di O<sub>2</sub> e febbre. Il dolore non è più controllabile nonostante la morfina orale. Viene ripetuto l'RX torace che mostra l'opacamento completo del polmone sinistro (Figura 1).



**Figura 1** RX torace alla comparsa della sindrome toracica acuta.

Anche gli esami ematici mostrano un peggioramento con 35.500/mmc GB, 25.700/mmc Neu e PCR di 22,5 mg/dl. Una vera e propria sindrome toracica acuta. Viene quindi intrapresa terapia antibiotica con ceftriaxone e claritromicina endovena. La difficoltà respiratoria, non consentendo un'adeguata idratazione orale, impone un'idratazione parenterale di mantenimento. Inoltre per meglio controllare il dolore viene somministrato fentanil endovena NCA (*Nurse Controlled Analgesia*).

Con l'obiettivo di ridurre la percentuale di HbS e quindi favorire la risoluzione del quadro toracico, nei tre giorni successivi A. riceve un'exanguinotrasfusione con riduzione dell'HbS a 28%.

Nei giorni successivi le condizioni cliniche di A. migliorano rapidamente. La terapia antibiotica endovenosa viene sostituita da amoxiclavulanato e claritromicina *per os* e vengono sospese l'ossigenoterapia e la terapia analgesica. La dimissione dall'ospedale avviene dopo 7 giorni.

### Asma ed Iperreattività Bronchiale (IB)

Sin dai primi studi sulla AF e l'asma, è stata documentata una stretta relazione tra le due [11-12] ed è sempre stata segnalata una più alta incidenza di asma rispetto ai coetanei di pari razza.

Lo studio più ampio e rigoroso ad oggi eseguito su pazienti con AF, è stato condotto dal gruppo Cooperative Study of Sickle Cell Disease [13]. Si tratta di uno studio prospettico di 291 bambini neri con AF. Il 17% riceveva diagnosi di asma anche se l'esecuzione dei test di *challenge* alla metacolina, test da sforzo ed all'aria fredda,

permettevano di diagnosticare una ancor più alta incidenza di IB (dal 40% al 77%) suggerendo una sottostima dell'asma quando la diagnosi era solo clinica. Episodi multipli di STA nei bambini con AF impongono il sospetto di una diagnosi di asma: infatti retrospettivamente la prevalenza di asma veniva messa in correlazione con un maggior numero di STA rispetto ai coetanei di egual razza e con gli stessi valori di Hb. In questi bambini l'asma risulta essere un fattore di rischio di mortalità due volte superiore rispetto ai controlli normali [14].

Tale correlazione veniva spiegata come una conseguenza dello stato infiammatorio delle vie respiratorie che favoriva l'adesione degli eritrociti all'endotelio vascolare. L'asma è presente in gran parte dei bambini afro-americani con AF e raggiunge l'8% in bambini con eterozigosi per AF.

In letteratura non c'è largo accordo su la relazione tra STA e asma. Alcuni ipotizzano che i pazienti con *wheezing* ricevano diagnosi di asma anche se hanno poche altre caratteristiche di asma ed in questi pazienti probabilmente il *wheezing* dovrebbe invece essere correlato all'AF stessa.

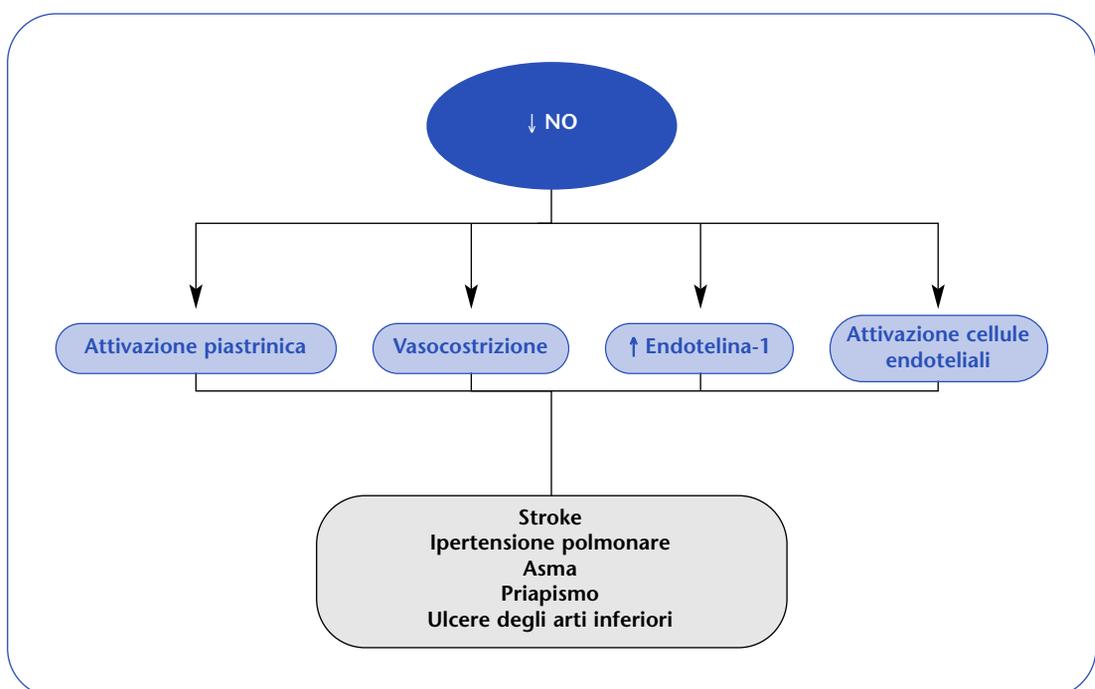
Numerose e recenti evidenze dimostrano che meccanismi di disregolazione del metabolismo dell'arginina, dovuti a livelli elevati dell'attività dell'enzima-

arginasi, contribuiscono a sviluppare le complicanze polmonari dell'AF [15].

L'emolisi intravascolare cronica tipica dell'AF aumenta l'attività dell'arginasi riducendo l'arginina e l'NO ed aumentando invece la produzione di ornitina e prolina: quest'ultima, necessaria per la sintesi di collagene, contribuirebbe così alla fibrosi polmonare ed al *remodeling* delle vie aeree. Questa via sta emergendo anche come meccanismo patogenetico di asma ed ipertensione polmonare indipendenti da AF [16-17]. Nella *Figura 2* sono riportate le conseguenze croniche della riduzione di NO.

In un recente lavoro condotto su un esiguo campione di bambini affetti da AF con e senza episodi di STA, sono stati misurati i livelli di NO esalato dopo somministrazione di arginina per via enterale ma i risultati non hanno dimostrato variazioni sostanziali in FeNO e funzionalità polmonare nei tre gruppi di pazienti [18]. Sono invece stati evidenziati elevati livelli di LTB4 e di cisteinilleucotrieni derivanti dall'acido arachidonico in condizioni stabili e durante gli eventi vaso-occlusivi indipendentemente dalla presenza di asma [19].

Le evidenze accumulate negli ultimi 5 anni supportano l'idea che l'asma sia una comorbidità nell'anemia falciforme.



**Figura 2** Danni da riduzione di ossido nitrico (NO).

### Ipertensione polmonare (IP)

L'IP è una complicanza che negli ultimi anni sta assumendo un peso crescente in quanto è molto frequente nella popolazione adulta con emoglobinopatie emolitiche sia nei paesi in via di sviluppo che nei paesi occidentali. Nonostante l'IP sia più conosciuta tra i pazienti adulti, aumentano le segnalazioni in età pediatrica [20].

Questa condizione è solitamente caratterizzata da un'arteriopatia dei vasi polmonari che genera un aumento delle resistenze vascolari dello stesso distretto. Grazie all'ecocardiografia con eco-color-doppler, vengono evidenziate in maniera non invasiva alterazioni delle camere cardiache predittive di IP. Le disfunzioni diastoliche sinistre riscontrate all'esame ecografico sembrano infatti essere *marker* di mortalità precoce dei pazienti con AF. Negli adulti con AF la prevalenza di IP è di circa il 30% [21] mentre nei bambini la prevalenza varia dall'8,3 al 33% a seconda degli studi.

Ad oggi la base patogenetica dell'IP sembra fondarsi sulla progressiva obliterazione dei vasi polmonari tipica dell'AF. In realtà le cause potrebbero essere molteplici: vasculopatia da sequestro di eritrociti falciformi, embolia gassosa, infezioni ricorrenti e *remodeling* delle vie respiratorie da ipossia cronica. Fondamentale resta la ridotta disponibilità di NO che tramite la produzione di citochine infiammatorie e fattori di crescita, porta all'attivazione dell'angiogenesi.

Gli studi su pazienti pediatrici sono stati condotti in America dove la quasi totalità dei pazienti AF è di origine afro-americana e i risultati ottenuti potrebbero non essere generalizzabili all'intera popolazione affetta.

I fattori di rischio per sviluppo di IP nei bambini ed adolescenti con AF sono: episodi ricorrenti di STA, bassi livelli di Hb, sovraccarico di ferro, insufficienza epatica cronica, infezione da HIV, ipossiemia notturna, disfunzione diastolica del ventricolo destro, insufficienza splenica e patologia trombotica.

È importante sottolineare il fatto che negli stadi iniziali di malattia i pazienti possono essere asintomatici e pertanto vanno impostati corretti programmi di *follow-up* al fine di riconoscere tale patologia prima che si renda evidente con ipossiemia a riposo, dispnea, dolore toracico fino allo scompenso cardiaco.

### Patologia polmonare cronica

Nel passato con il termine patologia polmonare cronica da AF si intendeva distinguere la fibrosi polmonare dagli episodi ricorrenti di STA e IP [22]. Nel tempo i danni sul parenchima polmonare da episodi ricorrenti di STA, possono risultare in una patologia polmonare restrittiva. Tale condizione è infatti stata dimostrata in uno studio di 310 adulti con AF in cui le prove di funzionalità respiratorie mostravano una patologia restrittiva di grado medio nel 74%; il 13% dei pazienti presentava una ridotta capacità di diffusione del monossido di carbonio isolata mentre una patologia ostruttiva era presente solo nel 3% dei casi [23]. Disordini della respirazione nel sonno sono stati riportati sia in pazienti pediatrici che adulti, presentandosi nei bambini prevalentemente con apnee ostruttive nel sonno ed ipossiemia notturna [24]. In uno studio recente condotto su 19 bambini con AF è stato dimostrato che nel 79% dei pazienti con disturbi respiratori del sonno, evidenti alla polisonnografia, erano presenti severe ipossiemia ed ipercapnia notturne che si associavano alla ricorrenza di STA ed eventi acuti neurologici [25]. È ormai noto quanto la AF sia una malattia complessa con manifestazioni multiorgano che richiedono pertanto un approccio multidisciplinare. I minimi standard di cura per il paziente drepanocitico sembrano quindi essere la diagnosi precoce, l'instaurazione precoce di misure profilattiche (profilassi con penicillina, vaccinazioni), l'educazione sanitaria specifica e il monitoraggio delle funzioni d'organo compresa la prevenzione delle complicanze più gravi. La presa in carico deve essere globale ed iniziare con un'adeguata informazione ai genitori ed ai pazienti stessi (che spesso sottostimano la patologia) in modo da permettere una responsabile autogestione della malattia, finalizzata alla conduzione di una vita che sia "più normale" possibile. L'adeguata informazione permette inoltre la prevenzione degli eventi acuti, l'insorgenza di complicanze croniche ed il riconoscimento dei segnali di allarme per complicanze acute gravi. Un *follow-up* pneumologico dovrebbe far parte della presa in carico multidisciplinare dei pazienti con AF al fine di garantire a questi pazienti le normali funzioni, esercizio fisico e sonno, limitare le complicanze croniche e favorire una buona qualità di vita.

## Bibliografia

1. Gladwin MT, Lottenberg R, Walters MC. *Sickle cell disease: advances in pathogenesis and management*. Hematology 2005; 51-57.
2. Rekha VJ, Machado RF. *Pulmonary Complications of Hemoglobinopathies*. Chest 2010; 138 (4): 973-983.
3. Fixler J, Styles L. *Sickle cell disease*. Pediatr Clin North Am 2002; 49: 1193-1210.
4. Ballas SK, Mohandas N. *Pathophysiology of vasoocclusion*. Hematol Oncol North Am 1996; 10 (6): 1221-1239.
5. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, et al. *Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course*. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood 1997; 89: 1787-1792.
6. Jacob E, Sockrider MM, Dinu M, et al. *Respiratory Symptoms and Acute Painful Episodes in Sickle Cell Disease*. Journal of Pediatric Oncology Nursing 2010; 27: 33.
7. Miller ST, Wright E, Abboud M, et al. *STOP Investigators. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia*. J Pediatr 2001; 139 (6): 785-789.
8. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. *Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia*. N Engl J Med 1995; 332 (20): 1317-1322.
9. Boyd JH, Moinuddin A, Strunk RC, et al. *Asthma and acute chest in sickle-cell disease*. Pediatr Pulmonol 2004; 38: 229-232.
10. Bernaudin F, Strunk RC, Kamdem A, et al. *Asthma is associated with acute chest syndrome, but not with an increased rate of hospitalization for pain among children in France with sickle cell anemia: a retrospective cohort study*. Haematologica 2008; 93: 1917-1918.
11. Bryant R. *Asthma in the pediatric sickle cell patient with acute chest syndrome*. J Pediatr Health Care 2005; 19: 157-162.
12. Sylvester KP, Patey RA, Rafferty GF, et al. *Airway hyperresponsiveness and acute chest syndrome in children with sickle cell anemia*. Pediatr Pulmonol 2007; 42: 272-276.
13. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, et al. *The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors*. Blood 1994; 84 (2): 643-649.
14. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, et al. *Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia*. Blood 2006; 108 (9): 2923-2927.
15. Morris CR. *Mechanisms of vascular dysfunction in sickle cell disease and thalassemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008; 2008: 177-285.
16. Lara A, Khatri SB, Wang Z, et al. *Alterations of the arginine metabolome in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 673-681.
17. Maarsingh H, Zuidhof AB, Bos IS, et al. *Arginase inhibition protects against allergen-induced airway obstruction, hyperresponsiveness, and inflammation*. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 565-573.
18. Sullivan KJ, Kissoon N, Sandler E, et al. *Effect of oral arginine supplementation on exhaled nitric oxide concentration in sickle cell anemia and acute chest syndrome*. J Pediatr Hematol Onc 2010; 32 (7): 247-248.
19. Field JJ, DeBaun MR. *Asthma and sickle cell disease: two distinct disease or part of the same process?* Hematology Educational Program Book 2009; 45: 53.
20. Dahoui HA, Hayek MN, Nietert PJ, et al. *Pulmonary hypertension in children and young adults with sickle cell disease: Evidence for familial clustering*. Pediatric Blood & Cancer 2010; 54 (3): 398.
21. Gladwin MT, Vichinsky E. *Pulmonary complications of sickle cell disease*. N Engl J Med 2008; 359 (21): 2254-2265.
22. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, et al. *Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure*. Medicine (Baltimore) 1988; 67 (1): 66-76.

**23.** Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, et al. *Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia.* Am J Respir Crit Care Med 2006; 173 (11): 1264-1269.

**24.** Kaleyias J, Mostofi N, Grant M, et al. *Severity of obstructive sleep apnea in children with sickle cell disease.* J Pediatr Hematol Oncol 2008; 30 (9): 659-665.

**25.** Rogers VE, Lewin DS, Winnie GB, et al. *Polysomnographic characteristics of a referred sample of children with sickle cell disease.* J Clin Sleep Med 2010; 6 (4): 384-388.

# Ipertensione arteriosa polmonare in età pediatrica

## *Pediatric pulmonary arterial hypertension*

**Parole chiave:** ipertensione polmonare; cardiopatie congenite; studi clinici

**Keywords:** *pulmonary hypertension; congenital heart diseases; clinical trials*

**Riassunto.** Importanti progressi terapeutici sono stati raggiunti recentemente nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare dell'adulto, una malattia rara e dalla prognosi severa. L'ipertensione arteriosa polmonare in età pediatrica risulta ancora più rara che nell'adulto ed è rappresentata soprattutto dalle forme associate alle cardiopatie congenite e dall'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica. Le analogie riscontrate tra le forme dell'adulto e quelle pediatriche consentono di utilizzare le Linee Guida sviluppate per gli adulti (sia diagnostiche, sia terapeutiche) applicando i soliti adattamenti richiesti da un bambino in fase evolutiva. L'efficacia dei farmaci approvati nell'ipertensione arteriosa polmonare degli adulti e la strategia di trattamento è molto simile, tenendo conto delle difficoltà di applicare un approccio "goal-oriented" nei bambini. La combinazione precoce di farmaci per via orale è di solito utilizzata indipendentemente dai risultati della monoterapia, in particolare per la più estesa attesa di vita nei bambini. I prostanoidei parenterali sono poi aggiunti alla comparsa dei primi segni di scompenso ventricolare destro. In caso di fallimento della terapia medica va considerato il trapianto polmonare.

*Accettato per la pubblicazione il 9 febbraio 2011.*

Corrispondenza: Nazzareno Galie, Istituto di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, via Massarenti 9, 40138 Bologna; e-mail: nazzareno.galie@unibo.it

### Introduzione

Il crescente interesse per l'ipertensione Polmonare (IP) in molte specialità mediche tra cui la Cardiologia e la Pneumologia pediatrica, è probabilmente dovuto alla recente disponibilità di farmaci specifici approvati negli adulti per un gruppo di patologie rare definite come l'ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP) [1].

Senza dubbio, i progressi compiuti nel trattamento medico della IAP negli ultimi 15 anni è unico, soprattutto per una condizione rara e grave: quasi 30 studi randomizzati e controllati (RCT) sono stati completati e altri sono in corso o previsti. Sette farmaci (ambrisentan, bosentan, epoprostenolo, iloprost, sildenafil, tadalafil, treprostinil) appartenenti a tre classi farmacologiche (antagonisti dei recettori dell'endotelina, inibitori della fosfodiesterasi tipo-5 e prostanoidei) somministrabili attraverso quattro

vie diverse (orale, inalatoria, per via sottocutanea ed endovenosa) sono stati attualmente approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) e dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Purtroppo, non sono attualmente pubblicati studi randomizzati e controllati nei bambini affetti da IAP che valutino la sicurezza e/o l'efficacia di questi farmaci, nonostante essi sembrano essere associati a effetti clinicamente significativi in studi osservazionali.

L'IAP è una condizione rara negli adulti (prevalenza prevista fino a 50 casi per milione) [2-3] ed è ancora più rara nei bambini, anche se la prevalenza esatta non è nota. Pertanto, l'esperienza acquisita negli adulti ha bisogno di essere trasferita nella popolazione di pazienti pediatriche in cui è molto difficile da raggiungere lo stesso livello di evidenza

scientifico. In questo articolo analizzeremo gli aspetti peculiari della IAP nei bambini e le analogie con i pazienti adulti al fine di chiarire le possibilità ed i limiti di trasferire la conoscenza acquisita negli adulti ai bambini.

## Definizioni e classificazioni

L'IP è una condizione fisiopatologica caratterizzata da un aumento della Pressione Arteriosa Polmonare media (PAP)  $\geq 25$  mmHg a riposo, valutata con Cateterismo Cardiaco Destro (CCD) (Tabella 1) [4].

Tale definizione può essere non completamente appropriata in soggetti molto giovani nei quali la pressione sistemica normale è inferiore a quella degli adulti. Tuttavia, quando la pressione arteriosa polmonare è misurata in pazienti pediatrici affetti da IAP, i valori medi sono significativamente superiori a 25 mmHg sottolineando la possibilità di diagnosi falsamente negative. L'IP è definita "pre-capillare" se la Pressione Capillare Polmonare (PCP) è  $\leq 15$  mmHg o "post-capillare" se la PCP è  $> 15$  mmHg (in caso di malattie del cuore sinistro). Queste ultime definizioni emodinamiche possono essere considerate praticamente identiche negli adulti e nei bambini.

La classificazione clinica aggiornata dell'IP negli adulti (Tabella 2) sembra adeguata anche per i bambini perché tutte le forme descritte sono state osservate, appunto, anche nei bambini.

Tuttavia, se consideriamo il gruppo delle IAP (gruppo I), la maggioranza dei bambini hanno una

forma associata a malattie cardiache congenite o la IAP idiopatica o ereditaria mentre più rare sono le forme associate a malattie del tessuto connettivo, ipertensione portale, infezione da HIV e da farmaci o tossine. I bambini con malattia polmonare cronica della prematurità sono una popolazione in crescita. L'ipertensione polmonare persistente dei neonati è classificata sotto il gruppo delle IAP anche se la sua storia naturale, il trattamento ed il decorso sono decisamente differenti.

Dati epidemiologici specifici su di un numero elevato di pazienti con IAP in età pediatrica sono indispensabili per ottenere una descrizione più precisa della popolazione in oggetto.

## Anatomia patologica, patobiologia e fisiopatologia

Nessuna differenza evidente è stata identificata tra i meccanismi patologici, patobiologici e fisiopatologici coinvolti nello sviluppo di IAP nei bambini e negli adulti, nonostante nei primi i polmoni siano ancora in fase di crescita. Questo aspetto deve essere tenuto presente in particolare nei soggetti pediatrici con la malattia polmonare cronica della prematurità.

Lo spettro delle lesioni istopatologiche nelle arterie polmonari distali ( $< 500$   $\mu\text{m}$  di diametro) degli adulti (ispessimento avventiziale, ipertrofia della tonaca media, fibrosi e proliferazione intimale, lesioni complesse come le plessiformi, le dilatative e le trombotiche) è presente anche nei bambini, anche se in questi ultimi sembra più frequente

**Tabella 1** Definizioni emodinamiche di ipertensione polmonare (Tutti i valori sono misurati a riposo). GTP, Gradiente di Pressione Transpolmonare (PAP media-PCP media); IP, Ipertensione Polmonare; PAP, Pressione Arteriosa Polmonare; PC, Portata Cardiaca; PCP, Pressione Capillare Polmonare.

Definizione	Caratteristiche	Gruppo Clinico*
<b>Ipertensione Polmonare</b>	PAP media $\geq 25$ mmHg	Tutti
<b>IP pre-capillare</b>	PAP media $\geq 25$ mmHg PCP $\leq 15$ mmHg PC normale o ridotta**	1. Ipertensione Arteriosa Polmonare 3. IP da malattie polmonari 4. Cuore Polmonare Cronico Trombo Embolico 5. IP con meccanismi non chiari e/o multifattoriali
<b>IP post-capillare Passiva Reattiva ("out of proportion")</b>	PAP media $\geq 25$ mmHg PCP $> 15$ mmHg PC normale o ridotta** GTP $\leq 12$ mmHg GTP $> 12$ mmHg	2. IP da malattie del cuore sinistro

\* I numeri si riferiscono alla classificazione Dana Point, 2008 (vedi la Tabella 2).

\*\* Una portata cardiaca elevata può essere riscontrata in condizioni caratterizzate da circolo ipercinetico come gli shunt sistemico-polmonari (solo nella circolazione polmonare), l'anemia, l'ipertiroidismo, etc.

l'ipertrofia della tonaca media al momento della presentazione [5].

I processi iniziali che determinano le alterazioni istopatologiche osservate nella IAP sono ancora sconosciute negli adulti e nei bambini, anche se è accertato che la IAP ha una patobiologia multifattoriale che coinvolge diverse vie biochimiche e tipi cellulari. L'aumento delle Resistenze Vascolari Polmonari (RVP) è legata a meccanismi diversi, tra cui la vasocostrizione, il rimodellamento proliferativo e ostruttivo della parete vascolare polmonare, l'infiammazione e la trombosi. La vasocostrizione

eccessiva è stata correlata al funzionamento anormale dei canali del potassio nelle cellule muscolari lisce ed alla disfunzione endoteliale. La disfunzione endoteliale porta alla ridotta produzione di vasodilatatori e agenti antiproliferativi, come l'ossido nitrico e la prostaciclina, ed alla iperproduzione di sostanze ad azione vasoconstrictrice e proliferativa, come il trombossano A<sub>2</sub> e l'endotelina. Tutte queste alterazioni sono state identificate sia nei bambini sia negli adulti affetti da IAP [6].

Forme ereditarie di IAP sono state osservate sia in adulti sia in bambini. Esse sono principalmente

**Tabella 2** Classificazione clinica aggiornata della ipertensione polmonare (Dana Point, 2008). **ALK-1**, gene "activin-receptor-like kinase 1"; **IAPA**, Ipertensione Arteriosa Polmonare Associata; **BMPR2**, recettore di tipo II della bone morphogenetic protein; **HIV**, virus dell'immunodeficienza acquisita umana (Human Immunodeficiency Virus); **IAP**, Ipertensione Arteriosa Polmonare.

### 1 Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP)

- 1.1 Idiopatica
- 1.2 Ereditaria
  - 1.2.1 BMPR2
  - 1.2.2 ALK1, endoglin (con o senza teleangectasie emorragiche familiari)
  - 1.2.3 Non nota
- 1.3 Legata ad assunzione di farmaci e tossine
- 1.4 Associata a (IAPA)
  - 1.4.1 Malattie del tessuto connettivo
  - 1.4.2 Infezione da HIV
  - 1.4.3 Ipertensione portale
  - 1.4.4 Cardiopatie congenite
  - 1.4.5 Schistosomiasi
  - 1.4.6 Anemie emolitiche croniche
- 1.5 Ipertensione polmonare persistente del neonato

### 1' Malattia venooclusiva polmonare e/o emangiomatosi capillare polmonare

### 2 Ipertensione Polmonare dovuta a malattie del cuore sinistro

- 2.1 Disfunzione sistolica
- 2.2 Disfunzione diastolica
- 2.3 Patologie delle valvole

### 3 Ipertensione Polmonare dovuta a malattie del parenchima polmonare e/o ipossiemia

- 3.1 Broncopneumopatia cronica ostruttiva
- 3.2 Malattie interstiziali polmonari
- 3.3 Patologie polmonari con pattern misto ostruttivo e restrittivo
- 3.4 Disordini della ventilazione durante il sonno
- 3.5 Ipoventilazione alveolare
- 3.6 Esposizione cronica ad elevate altitudini
- 3.7 Anomalie dello sviluppo

### 4 Cuore polmonare cronico tromboembolico

### 5 IP con meccanismi patogenetici non chiari e/o multifattoriali

- 5.1 Patologie ematologiche: disturbi mieloproliferativi, splenectomia.
- 5.2 Patologie sistemiche: sarcoidosi, istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans, linfangioleiomiomatosi, neurofibromatosi, vasculite
- 5.3 Patologie metaboliche: glicogenosi, malattia di Gaucher, patologie tiroidee
- 5.4 Altro: ostruzione tumorale, mediastinite fibrosante, insufficienza renale cronica in dialisi

legate alle mutazioni del gene del recettore tipo 2 della "Bone Morphogenetic Protein 2" (BMP2) nelle linee germinali che vengono rilevate in almeno il 70% dei casi familiari clinici [7-8]. Le mutazioni di questo gene possono anche essere rilevate dall'11% al 40% dei casi apparentemente sporadici, rappresentando così il principale fattore genetico predisponente per la IAP [9]. Il gene BMP2 codifica un recettore di tipo 2 per le *bone morphogenetic proteins*, che appartengono alla superfamiglia del *transforming growth factor  $\beta$* . Tra le varie funzioni biologiche, questi polipeptidi sono coinvolti nel controllo della proliferazione delle cellule vascolari. È interessante notare che mutazioni del gene BMP2 sono state osservate anche in adulti e bambini con IAP associata a malattie cardiache congenite [10].

L'aumento delle RVP dovute alle alterazioni vascolari ostruttive determinano un sovraccarico sistolico del Ventricolo Destro (VD) e di conseguenza inducono ipertrofia e dilatazione dello stesso. Le fasi finali di questo processo conducono nel tempo allo scompenso cardiaco ed alla morte del paziente. La depressione della contrattilità miocardica sembra essere uno degli eventi principali nella progressione dell'insufficienza cardiaca cronica in un VD sottoposto a sovraccarico sistolico cronico. Alterazioni dei processi biochimici adrenergici dei miociti del VD che conducono a riduzione della contrattilità sono infatti stati descritti in pazienti con IAP idiopatica [11].

Tuttavia, l'"afterload mismatch" rimane il principale fattore determinante lo scompenso cardiaco nei pazienti con IAP, perché la sua rimozione, come accade dopo un efficace trapianto di polmone [12], porta quasi sempre alla ripresa duratura della funzione del VD. Questi meccanismi fisiopatologici sembrano essere operativi sia negli adulti sia nei bambini, anche se in questi ultimi al momento della diagnosi si osservano valori migliori di portata cardiaca e pressione atriale destra. Questo fenomeno può essere collegato ad una diagnosi più precoce nei bambini e/o ad un miglior adattamento all'aumentato carico di lavoro di un miocardio in fase evolutiva.

### Presentazione clinica e diagnosi

Dispnea, astenia e accrescimento ritardato sono sintomi iniziali comuni nei bambini. La sincope è più frequente nel bambino, probabilmente a causa

della mancanza di limitazione dell'attività fisica all'insorgere dei primi sintomi. D'altra parte, la relativa maggiore attività fisica dei bambini rispetto agli adulti può portare ad una diagnosi più precoce della IAP. Lo scompenso ventricolare destro conclamato è un evento tardivo nei bambini, mentre la morte improvvisa può verificarsi in qualsiasi fase sintomatica della malattia. È sicuramente più difficile nei bambini stabilire con esattezza la limitazione funzionale e l'applicazione della classificazione funzionale secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità può essere impossibile senza la collaborazione dei genitori.

La strategia diagnostica del bambino con IP è analogo a quello degli adulti [4]. Anche forme associate di IAP sono rare, esse dovrebbero essere escluse prima di una diagnosi definitiva. La raccolta della storia familiare e personale completa, delle caratteristiche della gravidanza, del parto e del periodo post-natale sono dettagli utili. Il test dei sei minuti di marcia ed il test da sforzo cardio-polmonare possono essere eseguiti, ma richiedono competenza e devono essere adattati all'età. In ogni caso, l'interpretazione delle misurazioni della capacità di esercizio sono ovviamente meno affidabili nei bambini rispetto agli adulti. La diagnosi finale di IAP richiede obbligatoriamente il cateterismo cardiaco destro ed il test di vasoreattività con ossido nitrico come negli adulti. Nei bambini queste procedure possono richiedere l'anestesia generale, che aumenta i rischi in particolare in centri non esperti.

Sulla base di studi storici si pensava che il 40% dei bambini con IAP idiopatica fossero vasoreattivi ma sembra che nuovi dati siano più vicini a quelli della popolazione dei pazienti adulti con un *range* del 10-15% di *responder* acuto o anche meno [13-14]. Non è chiaro tuttavia se la definizione di vasoreattività acuta stabilita per gli adulti (riduzione del PAP media  $\geq 10$  mmHg per raggiungere un valore assoluto di PAP media  $\leq 40$  mmHg con una portata cardiaca aumentata o invariata [15]) sia appropriata anche per i bambini. Questo dovrebbe essere chiarito, al fine di definire quali pazienti pediatrici possono beneficiare del trattamento a lungo termine con dosi elevate di calcio-antagonisti.

### Trattamento

La risposta alla terapia nei bambini con IAP è difficile da prevedere ed alcuni pazienti mostrano una risposta molto favorevole mentre altri richiedono

un aumento rapido della intensità del trattamento. L'algoritmo terapeutico usato per i bambini è simile a quello usato negli adulti, anche se nei primi mancano studi randomizzati specifici [13]. Solo pochi studi sono stati condotti per confermare la dose più appropriata dei nuovi farmaci da utilizzare nei bambini.

La terapia deve includere un attento *follow-up*, il trattamento rapido di qualsiasi infezione delle vie aeree superiori o inferiori che è essenziale a causa del pericolo di un deterioramento rapido. L'uso di anticoagulanti è controverso in quanto non esistono studi nei bambini e il rapporto rischio-beneficio è sconosciuto in particolare nei bambini più piccoli. Alte dosi di farmaci calcio-antagonisti sono utilizzati nei pazienti *responder* al test acuto di vasoreattività, ma un accurato *follow-up* è obbligatorio in quanto alcuni pazienti possono non trarre beneficio dalla terapia a lungo termine.

Dati in età pediatrica sono stati osservati con l'antagonista dei recettori dell'endotelina (ERA) bosentan, la cui farmacocinetica è stata valutata in uno studio [16]. Alcuni studi non controllati nei bambini con bosentan hanno mostrato risultati positivi simili agli adulti, con tassi di sopravvivenza del 80-90% ad un anno [17]. Una nuova formulazione pediatrica è attualmente stata approvata. I dati relativi agli antagonisti selettivi del recettore A dell'endotelina non sono ancora disponibili.

L'antagonista della fosfodiesterasi 5 (PDE-5 I) sildenafil è stato valutato in studi non controllati [18]. Uno studio randomizzato e controllato ha dimostrato effetti emodinamici favorevoli anche se l'*end-point* primario basato sul test da sforzo cardio-polmonare non ha raggiunto la significatività statistica. Indicazioni per la somministrazione endovenosa continua di epoprostenolo sono simili a quelle degli adulti e le dosi ottimali variano considerevolmente tra i pazienti e quindi è necessaria la titolazione individuale [19-20]. Il trepostinil sottocutaneo può essere una possibilità, ma il dolore locale è un problema grave nei bambini. Anche l'iloprost per via inalatoria è difficile da utilizzare, pur se un recente studio ne ha mostrato una certa efficacia [21].

Un numero crescente di pazienti in età pediatrica sono in terapia di combinazione [22]. La strategia di trattamento "goal-oriented" proposta per gli adulti è più difficile da applicare nei pazienti pediatrici. In effetti, i sintomi, la capacità di esercizio ed i parametri emodinamici sono sicuramente più difficili da valutare nei bambini rispetto che negli

adulti. Di conseguenza, una combinazione precoce di farmaci per via orale come gli ERA ed i PDE-5 I è di solito utilizzata indipendentemente dai risultati della monoterapia, in particolare, per la più estesa attesa di vita nei bambini. I prostanoidi parenterali sono poi aggiunti alla comparsa dei primi segni di scompenso ventricolare destro.

La settostomia atriale e lo *shunt* di Pott [23] sono possibili nei bambini con buoni risultati. Come negli adulti, la cura della IAP in età pediatrica si ottiene solo con il trapianto di polmone ma il momento appropriato per l'inserimento in lista di attesa e la mancanza di donatori idonei rappresentano problemi rilevanti.

Un recente documento preliminare dell'EMA ha riconosciuto la difficoltà nello svolgere studi clinici controllati esclusivamente nella popolazione pediatrica a causa della rarità della malattia e dell'eterogeneità dei pazienti in questa fascia di età. Questo rende difficile anche la definizione di adeguati e realistici *end-point* per gli studi. Il documento riporta che per i farmaci già approvati nei pazienti adulti con IAP, l'estrapolazione degli effetti alla popolazione pediatrica può essere possibile a condizione che vengano eseguiti studi non controllati sul rapporto rischio/beneficio delle dosi pediatriche utilizzando i parametri emodinamici [24].

## Conclusioni

Importanti progressi raggiunti recentemente nella IAP dell'adulto possono essere traslati nei bambini. In realtà, nessuna importante differenza legata all'età è stata osservata tra adulti e bambini affetti da IAP ed i soliti adattamenti diagnostici e terapeutici richiesti da un bambino in fase evolutiva possono essere applicati in modo appropriato. D'altra parte, alcuni possibili differenze potrebbero emergere nei prossimi anni attraverso analisi più approfondite. Finora le Linee Guida per gli adulti (sia diagnostiche, sia terapeutiche) possono essere applicate ai bambini.

In particolare può essere utilizzato un algoritmo diagnostico simile a quello degli adulti che prenda in considerazione l'epidemiologia tipica della IP nei bambini. Anche l'efficacia dei farmaci approvati nella IAP degli adulti e la strategia di trattamento è molto simile, tenendo conto delle difficoltà di applicare un approccio "goal-oriented" nei bambini.

Infine, l'estrapolazione dei dati degli studi clinici controllati effettuati in pazienti adulti con IAP ai pazienti pediatrici è stata accettata anche dall'EMA.

Gli studi clinici effettuati negli adulti hanno spianato la strada alla cura dei pazienti in età pediatrica, ma

i bambini necessitano ancora di studi specifici e di registri.

Nei prossimi anni potremo avere importanti informazioni per migliorare ulteriormente la cura dei pazienti pediatrici e queste informazioni potrebbero essere vantaggiose anche per gli adulti.

## Bibliografia

1. Galie N, Palazzini M, Manes A. *Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses*. Eur Heart J 2010; 31 (17): 2080-2086.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. *Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry*. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173 (9): 1023-1030.
3. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, et al. *An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J 2007; 30 (1): 104-109.
4. Galiè N, Hooper M, Humbert M, et al. *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society*. Eur Heart J 2009; 30: 2493-2537.
5. Haworth SG. *Pulmonary hypertension in the young*. Heart 2002; 88 (6): 658-664.
6. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, et al. *Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling*. J Am Coll Cardiol 2009; 54: S10-S19.
7. Machado RD, Aldred MA, James V, et al. *Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension*. Hum Mutat 2006; 27 (2): 121-132.
8. Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, et al. *Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol 2009; 54: S32-S42.
9. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, et al. *Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation*. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177 (12): 1377-1383.
10. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, et al. *BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease*. Eur Respir J 2004; 24 (3): 371-374.
11. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, et al. *Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms*. J Clin Invest 1992; 89 (3): 803-815.
12. Keogh A, Benza RL, Corris P, et al. *Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol 2009; 54: S67-S77.
13. Rosenzweig EB, Widlitz A, Barst R. *Pulmonary arterial hypertension in children*. Pediatr Pulmonol 2004; 38: 2-22.
14. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. *Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland*. Heart 2008; 94 (Suppl 1): i1-i41.

- 15.** Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension.* *Circulation* 2005; 111 (23): 3105-3111.
- 16.** Barst R, Ivy D, Widlitz AC, et al. *Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension.* *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73 (4): 372-382.
- 17.** Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. *Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension.* *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (4): 697-704.
- 18.** Humpl T, Reyes JT, Holtby H, et al. *Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study.* *Circulation* 2005; 111 (24): 3274-3280.
- 19.** Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. *Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children.* *Circulation* 1999; 99 (9): 1197-1208.
- 20.** Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, et al. *Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension.* *Heart* 2007; 93 (6): 739-743.
- 21.** Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, et al. *Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension.* *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (2): 161-169.
- 22.** Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, et al. *Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension.* *Heart* 2006; 92 (7): 969-972.
- 23.** Blanc J, Vouhe P, Bonnet D. *Potts shunt in patients with pulmonary hypertension.* *N Engl J Med* 2004; 350 (6): 623.
- 24.** CHMP. Paediatric addendum to CHMP guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Draft. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/06/WC500091628.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/06/WC500091628.pdf). 2010.

Giulio Calcagni<sup>1</sup>, Anwar Baban<sup>1</sup>, Attilio Turchetta<sup>1</sup>, Maria Cecilia Graziani<sup>2</sup>, Alessandra Schiavino<sup>2</sup>, Giacomo Pongiglione<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento Medico Chirurgico di Cardiologia Pediatrica; <sup>2</sup> Unità Operativa Complessa Broncopneumologia, Dipartimento di Medicina Pediatrica. Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS

# Patologia polmonare nelle cardiopatie congenite

## *Lung disease in congenital heart defect*

**Parole chiave:** cardiopatie congenite, malattia polmonare e pleurica, bambini, chirurgia cardiaca

**Keywords:** congenital heart defect, pulmonary and pleural disease, children, cardiac surgery

**Riassunto.** Le cardiopatie congenite rappresentano una frequente causa di distress respiratorio nel periodo neonatale e pediatrico. La stretta relazione infatti tra il sistema cardiocircolatorio e respiratorio, dà ragione di come patologie cardiache che determinino sovraccarichi di volume o di pressione intracardiaci, possano comportare alterazioni significative della dinamica respiratoria. Analogamente alle cardiopatie congenite, vanno presi in considerazione anche altri gruppi di patologie, come le anomalie dei vasi epiaortici che creano ostruzione anatomica lungo la trachea o i bronchi (come nel caso delle anomalie vascolari). Infine gli stessi interventi di cardiochirurgia correttiva, possono condurre a modifiche della dinamica respiratoria secondarie a cambiamenti dell'emodinamica cardiocircolatoria (*shunt* sistemico-polmonari, interventi palliativi in cardiopatie a correzione univentricolare) o a complicanze degli interventi stessi. Scopo di questa breve rassegna è quella di rivedere le più comuni manifestazioni polmonari secondarie a patologie cardiovascolari congenite o acquisite, spiegandone la fisiopatologia, la diagnosi e i possibili trattamenti terapeutici.

*Accettato per la pubblicazione il 7 febbraio 2011.*

Corrispondenza: Giulio Calcagni, Dipartimento Medico Chirurgico di Cardiologia Pediatrica.  
Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Piazza Sant'Onofrio, 4, 00165 Roma  
e-mail: giulio.calcagni@opbg.net

### Introduzione

L'interrelazione tra il sistema respiratorio ed il sistema cardiovascolare non è solo conseguenza della condivisione della stessa cavità toracica ma espressione di rapporti fisiologici e fisiopatologici assai stretti. In effetti modifiche della pressione vascolare polmonare possono determinare cambiamenti all'interno della pressione e volume nei vasi sanguigni diretti alle vie aeree, agli alveoli ed alle pleure. Le cardiopatie inoltre possono determinare ripercussioni respiratorie e ventilatorie significative con modifica della dinamica respiratoria e degli scambi gassosi [1-2].

Le manifestazioni respiratorie più comuni ad eziologia cardiaca comprendono l'edema polmonare, il versamento pleurico, l'ipertensione polmonare, le atelettasie, le ipossie, fino alla bronchite plastica.

Inoltre dopo interventi di cardiochirurgia possono infine presentarsi complicanze polmonari di origine non infettiva, come inestubabilità per cause emodinamiche, tracheo-broncomalacia, stenosi sottoglottica e stenosi bronchiali, apnee ostruttive durante sonno [2-5]. Per comprendere con maggiore chiarezza la circolazione polmonare è fondamentale distinguere due diverse componenti: la circolazione bronchiale e la circolazione polmonare [2].

La circolazione bronchiale costituisce una piccola quota dell'*output* sistemico e rifornisce con sangue arterioso sistemico, una parte dell'albero tracheo-bronchiale. La circolazione polmonare invece costituisce l'intera produzione del ventricolo destro e rifornisce il polmone con il sangue

venoso misto drenato da tutti i tessuti del corpo per sottoporlo allo scambio di gas con l'aria alveolare.

### **Circolazione polmonare, bronchiale e linfatica**

La circolazione polmonare è un sistema di vascolarizzazione a bassa resistenza rispetto alla circolazione sistemica generale. La portata cardiaca, in assenza di *shunt*, è la stessa ma la pressione arteriosa polmonare è circa il 20% della pressione arteriosa sistemica.

La diversa plasticità della circolazione polmonare può essere attribuita a due fattori correlati:

- i vasi polmonari sono anatomicamente costituiti da pareti sottili e hanno una significativa capacità di dilatarsi, con minimi aumenti di pressione; e
- la possibilità di un aumento del complessivo calibro dell'albero polmonare per il reclutamento di zone normalmente meno perfuse, che può portare ad un aumento complessivo della sezione trasversale polmonare [2].

Al contrario di quanto avviene nel bambino e nell'adulto, la circolazione polmonare del feto offre una maggiore resistenza rispetto al soggetto nato, e tale resistenza è fondamentale nel consentire il permanere della circolazione fetale con il flusso attraverso il forame ovale pervio ed il dotto arterioso.

Tre fattori possono essere considerati determinanti nel garantire la elevata resistenza della circolazione polmonare fetale:

- nel feto, le arterie polmonari sono esposte alla pressione arteriosa sistemica attraverso il flusso transduttale e sono anatomicamente molto vascolarizzate dai vasi bronchiali;
- il polmone fetale si sviluppa in un ambiente senza ossigeno;
- vi è uno stato di vasocostrizione cronica dovuta all'ipossia intrauterina.

Con il primo atto respiratorio diminuiscono le resistenze del circolo polmonare, si determina un'espansione dei vasi polmonari e l'aumento di ossigenazione comporta vasodilatazione.

Progressivamente inoltre si assiste ad una riduzione della muscolarizzazione dei vasi polmonari con un processo di rimodellamento delle arterie polmonari stesse. Questi eventi comportano un assottigliamento della parete arteriosa muscolare e la normale crescita e ramificazione delle vie aeree e degli alveoli. Lo stesso processo avverrà anche al livello delle vene polmonari [2, 6-7].

La circolazione bronchiale rappresenta invece solo l'1% della gittata cardiaca. È caratterizzata da arterie a pressione sistemica che posseggono analoghi meccanismi di regolazione rispetto agli stimoli ipossici come per le arterie di tutto il resto dell'organismo: si dilatano in risposta all'ipossia mentre i vasi polmonari si costringono nelle medesime condizioni. Le arterie bronchiali originano dall'aorta e si distribuiscono nei diversi distretti bronchiali.

Nonostante le differenze tra le due circolazioni vi sono importanti interconnessioni e queste danno ragione di possibili anastomosi che vi si possono creare anche in condizioni di benessere, per regolare il flusso, sia in condizioni patologiche post-operatorie (interventi cardiocirurgici di anastomosi del cavo-polmonare parziale o totale) [5]. Ugualmente, anche il drenaggio venoso bronchiale e polmonare, può tendere a creare connessioni al livello della vena azygos ed emiazygos. Ciò consente, in definitiva, una maggiore flessibilità del ritorno venoso, a seconda delle modifiche emodinamiche presenti.

Nel distretto polmonare infine va considerata la circolazione linfatica, dove si assiste ad una filtrazione continua di liquidi e proteine attraverso la microcircolazione polmonare. Cambiamenti delle pressioni intravascolari polmonari, possono alterare anche questo modello di circolazione.

### **Difetti cardiovascolari con incremento di lavoro respiratorio**

L'aumento del lavoro respiratorio e la riduzione della capacità ventilatoria secondaria a patologia cardiaca può, sostanzialmente, essere ricondotta a diversi gruppi di problemi:

- presenza di un significativo *shunt* sinistro-destro con sovraccarico di volume;
- ostruzione all'efflusso o all'afflusso ventricolare sinistro;
- anomalie con presenza di *mixing* venoso;
- anomalie vascolari che ostruiscono le vie respiratorie;
- ipertensione polmonare primitiva;
- bronchite plastica.

Analizziamo nel dettaglio queste cause.

#### **Lesioni con *shunt* sinistro-destro**

I difetti intracardiaci con *shunt* sinistro-destro sono tra le patologie più frequenti nell'ambito delle diverse cardiopatie congenite. Difetti interatriali,

interventricolari, difetti del setto atrioventricolare o pervietà del dotto arterioso sono infatti estremamente comuni.

Ugualmente, seppure con minor frequenza, anche altre cardiopatie come la finestra aortopolmonare o il *truncus arteriosus* possono essere accomunate per l'evidenza di uno *shunt* sinistro-destro significativo. In tutti questi gruppi di patologie, indipendentemente dalla classificazione anatomica, bisogna considerare che le arterie polmonari sono sottoposte ad aumento di flusso e di pressione. In maniera analoga, tutte quelle cardiopatie congenite complesse, anche con fisiologia univentricolare, con trasposizione dei grandi vasi, in cui la protezione al flusso polmonare risulti bassa, sono condizionate da aumento di flusso e di pressione nell'albero polmonare [8].

Argomento separato, ancorché affine, è rappresentato dagli *shunt* sistemico polmonari post-chirurgici come lo *shunt* di Blalock-Taussig (tra arteria succlavia e arteria polmonare omolaterale), di Potts (tra aorta discendente ed arteria polmonare sinistra), e di Waterston (tra aorta ascendente ed arteria polmonare destra). Di questi il più comunemente usato è attualmente lo *shunt* Blalock-Taussig nella forma cosiddetta modificata per l'interposizione di un condotto di goretex tra l'arteria succlavia e la arteria polmonare omolaterale [4-5].

In questo gruppo di pazienti palliati, in maniera analoga a come avviene nei difetti intracardiaci citati, la modulazione del flusso e della pressione in arteria polmonare è espressione delle sole dimensioni dello *shunt* e delle resistenze vascolari polmonari. Quando la comunicazione è di piccole dimensioni e le resistenze nel distretto vascolare sono ancora elevate, si evidenzia una maggiore resistenza al passaggio del sangue verso il polmone e di conseguenza l'entità dello *shunt* sarà ridotto.

Quando al contrario, il difetto è più grande, non vi è praticamente alcuna resistenza al flusso del sangue tra il ventricolo sistemico e quello polmonare. Di conseguenza, le pressioni diventano uguali in entrambi i distretti e l'entità dello *shunt* non è più legato dalle dimensioni della comunicazione, ma piuttosto alle resistenze vascolari sistemiche e polmonari.

Poiché la resistenza vascolare polmonare del neonato a termine è ancora molto elevata, non è sorprendente che anche comunicazioni di grandi dimensioni come quelli causati da un ampio difetto

interventricolare o da un significativo dotto pervio, producano poco *shunt* sinistro destro per giorni dopo la nascita. Quando invece le resistenze vascolari polmonari iniziano a ridursi, i segni di congestione polmonare si possono sviluppare rapidamente.

Numerosi fattori sono stati identificati come determinanti nella riduzione delle resistenze vascolari polmonari durante il passaggio dalla vita intra- a quella extrauterina. Nel periodo immediatamente post-natale, l'espansione degli alveoli, l'aumento della  $pO_2$  alveolare, e la diminuzione  $PCO_2$  determinano una dilatazione delle arteriole polmonari, con riduzione della resistenza vascolare complessiva. Ugualmente la muscolatura arteriosa diviene più sottile e si sviluppano fenomeni di neoangiogenesi nel parenchima polmonare, cosicché la resistenza vascolare polmonare tende a ridursi. Infine, la riduzione dell'ematocrito postnatale contribuisce in modo significativo alla diminuzione della resistenza vascolare polmonare, riducendo la viscosità del sangue.

Pertanto la presenza di uno *shunt* sinistro-destro può determinare la comparsa di sintomi solo dopo il calo della pressione arteriosa polmonare e delle resistenze vascolari polmonari che si verifica normalmente nei primi giorni dopo la nascita. Ampi difetti interventricolari, difetti del setto atrioventricolare, pervietà del dotto arterioso, finestra aortopolmonare o *truncus arteriosus*, quindi si renderanno sintomatici a partire dalla riduzione della pressione e delle resistenze polmonari. E, ugualmente, la comparsa di soffi cardiaci nelle primissime giornate di vita può essere mal valutabile [6].

### Ostruzioni agli afflussi ed efflussi ventricolari

Le anomalie più frequenti che possono determinare ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro sono la stenosi o l'atresia aortica, la coartazione aortica, l'interruzione dell'arco aortico, e l'ostruzione del ritorno venoso polmonare.

Generalmente queste anomalie sono caratterizzate da ridotta perfusione sistemica e congestione delle vene polmonari. I bambini affetti da ostruzione degli afflussi ed efflussi del ventricolo sinistro sviluppano sintomi precoci in epoca postnatale coinvolgendo l'apparato respiratorio. Questo dato emerge secondariamente alla chiusura del dotto di Botallo, evento fisiologico nei primi giorni di vita, che inizialmente può garantire una sufficiente

perfusione sistemica. Qualora la pressione in arteria polmonare sia soprasistemica, come nel ritorno venoso polmonare anomalo ostruito, la chiusura del dotto di Botallo peggiora la comparsa di sintomi poiché si interrompe lo *shunt* destro-sinistro. In questi casi la congestione polmonare e sistemica può presentarsi in modo più repentino.

Nei casi di ostruzione dell'efflusso ventricolare si determina un aumento del postcarico ventricolare con aumento del volume telediastolico ventricolare sinistro, del volume atriale sinistro, incremento delle pressioni nelle vene ed arterie polmonari con grado variabile di congestione ed eventuale edema polmonare (interstiziale ed alveolare), da cui l'ostruzione delle grandi e piccole vie aeree in maniera analoga a quanto avviene nei casi di significativo *shunt* sinistro-destro. Si aggiungono sempre segni di ridotta perfusione sistemica (aumento del tempo di refill, polsi periferici iposfigmici o assenti, estremità fredde e cute mazzata) ed acidosi lattica.

Nei casi di ostruzione all'afflusso ventricolare invece, ad essere ridotto o impedito è il riempimento del ventricolo sinistro (ad esempio atresia o stenosi della valvola mitralica) con aumento del postcarico del ventricolo destro. Inoltre, anche il precarico del ventricolo destro è aumentato poiché riceve, attraverso la fossa ovale, una quota di *shunt* proveniente dalle vene polmonari che non può entrare nel ventricolo sinistro.

La riduzione della perfusione sistemica è correlata alla quantità del flusso anterogrado attraverso l'aorta dal ventricolo sistemico e lo *shunt* destro-sinistro, attraverso il dotto arterioso. In caso di atresia della valvola mitralica o aortica, lo *shunt* atriale sinistro-destro rappresenta l'unico mezzo per sostenere la circolazione sistemica (attraverso il ventricolo destro e il dotto arterioso fino all'aorta discendente) [8-9].

### Cardiopatie cianogene per mixing

Le cardiopatie congenite con *mixing*, sono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate dalla mescolanza tra il sangue arterioso ossigenato e non ossigenato. In questi pazienti si assiste a uno *shunt* destro-sinistro che può essere completamente isolato o associato ad ostruzione del flusso polmonare. Modelli fisiopatologici di queste cardiopatie sono rappresentate dalla tetralogia di Fallot, dall'atresia polmonare con o senza difetto interventricolare e dal cuore univentricolare.

Il *mixing* che si verifica in questo gruppo di cardiopatie può avvenire a livello atriale o ventricolare con grado ovviamente variabile in relazione anche allo stato del parenchima polmonare.

Un altro modello di cardiopatia cianogena è rappresentato dalla trasposizione delle grandi arterie, in cui si assiste ad una concordanza atrioventricolare ma ad una discordanza ventricolo-arteriosa; ossia, dal ventricolo sinistro, in connessione con l'atrio sinistro, nasce l'arteria polmonare ed il sangue ossigenato proveniente dalle vene polmonari viene inviato nuovamente alla circolazione polmonare, mentre il sangue venoso sistemico proveniente dalle vene cave superiore ed inferiore, rientra nell'atrio destro, poi nel ventricolo destro per essere inviato nuovamente nell'aorta ed essere ridistribuito a tutto il corpo.

In questa patologia, in caso di setto interventricolare intatto, fondamentale è garantire un sufficiente grado di *mixing* che può essere o a livello del dotto (scarso), che deve essere mantenuto aperto con l'infusione di prostaglandine, o attraverso il setto interatriale che, qualora non sufficientemente pervio, deve essere aperto attraverso una precoce procedura emodinamica. Tale procedura si chiama "atrioseptostomia" secondo Rashkind e consiste nell'apertura del setto interatriale attraverso un palloncino che per via transcateretere, con partenza generalmente dalla vena femorale, giunge nell'atrio destro e attraversando il forame ovale o il piccolo difetto interatriale consente di raggiungere l'atrio sinistro e di aprire un'adeguata comunicazione tra le due camere.

### Anomalie vascolari

Le anomalie vascolari si presentano come un gruppo eterogeneo di patologie che causano compressione lungo la trachea e/o i bronchi. Esse sono dovute ad anomalie nell'origine e nel decorso dei vasi epiaortici o dei rami polmonari.

I più comuni modelli sono rappresentati:

- da anelli vascolari che circondano completamente l'asse tracheo-esofageo;
- dalla compressione di un segmento della trachea o dei bronchi per decorso anomalo di alcuni vasi, come ad esempio nello *sling* dell'arteria polmonare in cui l'arteria polmonare sinistra origina da un prolungamento del tronco dell'arteria polmonare o più distalmente dalla arteria polmonare destra e attraversando la linea mediana tra la trachea e l'esofago, può dare origine ad segmento diretto

verso il lobo superiore destro. Questa condizione è spesso associata con una lunga stenosi congenita del segmento tracheale.

I tipi più comuni di anelli vascolari includono il doppio arco aortico e l'arco aortico destro con arteria succlavia sinistra aberrante, che nasce dall'aorta discendente e passa dietro l'esofago. In questo gruppo di patologie, la mancata regressione di alcuni archi brachiali fetali determina la permanenza di strutture che normalmente sarebbero regredite nel normale sviluppo embriologico del feto e la loro persistenza crea modelli anatomici che circondano l'arco aortico nel suo decorso, creando compressione in diversi livelli [10-11].

Nel caso in cui l'anello vascolare sia determinato dall'arco aortico destro con origine aberrante della succlavia, l'anello si completa con il legamento arterioso di sinistra, che decorre dall'origine della succlavia sinistra all'arteria polmonare sinistra. L'arteria succlavia sinistra aberrante nasce spesso da una estroflessione dell'aorta discendente, chiamata diverticolo di Kommerell.

La sede d'ostruzione di queste anomalie vascolari è intratoracica e, pertanto, le loro manifestazioni cliniche più comuni sono espiratorie, includendo dispnea ed iperinflazione del polmone. Quando il grado di compressione è più accentuato, può comparire anche uno stridore inspiratorio, che indica la natura relativamente fissa dell'ostruzione. I bambini giungono spesso all'attenzione del pediatra quando un'infezione intercorrente provoca un aumento del distress respiratorio.

Alcuni pazienti, che spesso vengono etichettati come affetti da "bronchiti ricorrenti" o da "asma steroideo-resistente", possono essere invece affetti da anello vascolare. Nei bambini più grandi può inoltre presentarsi disfagia o sensazione di soffocamento. Alcune volte invece i pazienti possono essere completamente asintomatici e vengono diagnosticati in maniera del tutto occasionale.

La diagnosi di anello vascolare si può effettuare con diverse tecniche di *imaging*. L'Rx esofagogramma con mezzo di contrasto (bario) è sicuramente un efficace strumento diagnostico per la valutazione iniziale dei bambini con sospette anomalie vascolari; la presenza infatti di un'incisura posteriore lungo il decorso dell'esofago, in associazione con un'ulteriore incisura anteriore lungo la colonna d'aria tracheale è di solito sufficiente a sospettare fortemente la presenza di un anello vascolare (doppio arco aortico o di un arco aortico destro con una

succlavia sinistra aberrante o presenza di legamento arterioso) che circondano la trachea e l'esofago. Un reperto radiografico più raro è rappresentato invece da un'incisura anteriore lungo l'esofago e posteriore lungo la colonna d'aria tracheale. Questa combinazione si presenta quando l'arteria polmonare sinistra origina dall'arteria polmonare destra, anche denominato *sling* dell'arteria polmonare. L'anomala arteria polmonare sinistra per raggiungere il polmone sinistro deve seguire un tragitto anteriore rispetto all'esofago e posteriore rispetto alla trachea. In questo tragitto può entrare in contatto con il bronco destro (al di sopra), la trachea, o il bronco sinistro (al di sotto), e può comprimere una qualsiasi di queste strutture, provocando *air trapping* o atelettasia in entrambi i polmoni.

Altre valide metodiche per la diagnosi di anomalie vascolari sono la Risonanza Magnetica (RM) o la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) [12-13]. Queste sono le tecniche di *imaging* sicuramente più complete perché forniscono informazioni sia sull'albero tracheobronchiale, che sulle strutture cardiovascolari, analizzandone soprattutto i reciproci rapporti. Inoltre con le più recenti tecniche di ricostruzione tridimensionale, offrono informazioni molto precise sul grado di compressione delle vie aeree.

A questi esami si può integrare infine la broncoscopia virtuale, ottenuta grazie alla possibile ricostruzione *off-line* delle acquisizioni TAC, riuscendo a sostituire l'esame broncoscopico diretto. Come la TAC, anche la risonanza magnetica offre una risoluzione eccellente per le possibili valutazioni multiplanari. Il limite principale è tuttavia rappresentato dal fatto che un'accurata valutazione anatomica e fisiologica richiede un tempo di esame relativamente lungo (>30 minuti) con necessità di sedazione o anestesia generale nel bambino, ed il rischio relativo in un paziente con un grado di compromissione delle vie aeree deve ovviamente essere opportunamente valutato.

Di contro non espone il paziente ad alcuna radiazione ionizzante come al contrario accade nell'esame TAC che richiede però tempi di esposizione minimi (alcuni secondi). Va tuttavia considerato un limite importante di entrambe le metodiche, ossia che eventuali legamenti arteriosi o un arco aortico atresico, non essendo vascolarizzati, non sono opacizzati dal mezzo di contrasto e quindi non sono visualizzabili. In tal senso quindi

l'ecocardiografia offre un essenziale contributo per il completamento diagnostico, oltre che per escludere la presenza di possibili associate anomalie intracardiache. Di fondamentale importanza è evidenziare la possibile associazione con malacia delle vie aeree [13].

Per quanto concerne le possibili ricadute terapeutiche, la chirurgia è consigliata in tutti quei pazienti sintomatici e con immagini esaustive di compressione tracheale. Consiste in una chirurgia risolutiva che interrompe l'anello vascolare presente; nei pazienti con doppio arco aortico ad esempio l'arco sinistro, che è generalmente il più piccolo, viene sezionato. La compressione prodotta da un arco aortico destro con arteria succlavia aberrante è risolta invece dalla transezione e reimpianto della succlavia e dalla resezione del legamento arterioso presente a completare l'anello. Lo sling dell'arteria polmonare sinistra, infine è corretto con la resezione e reimpianto del ramo polmonare al livello della biforcazione dell'arteria polmonare con la riparazione contemporanea del segmento di stenosi tracheale congenita, se presente. Tale intervento può necessitare di bypass cardiopolmonare.

È molto importante sottolineare infine, come la chirurgia non sempre risolve completamente e rapidamente tutte le manifestazioni respiratorie perché l'ostruzione tracheale residua può persistere anche per mesi dopo la correzione o addirittura permanere per tutta la vita.

## Clinica

Da un punto di vista clinico, tutte le anomalie cardiovascolari descritte sono caratterizzate da manifestazioni respiratorie di grado variabile. Uno degli effetti fisiopatologici principali dello *shunt* sinistro-destro significativo, è quello di ridistribuire parte della portata del ventricolo sinistro dalla circolazione sistemica al circolo polmonare. In questo caso, il flusso polmonare totale ed effettivo aumenta, come anche il ritorno venoso polmonare ed il precarico ventricolare sinistro.

Normalmente questo sistema può essere inizialmente sufficientemente compliant; un progressivo aumento però della pressione tele diastolica ventricolare sinistra (corrispondente alla pressione atriale sinistra in assenza di patologia sulla valvola mitrale) determinerà un accumulo di liquido negli alveoli e nell'interstizio, con formazione di subedema/edema polmonare. Con l'aumento

della pressione intravascolare, anche il letto extravascolare tende ad aumentare e deve essere filtrato nel sistema linfatico.

Se questo sistema di filtrazione vascolare è adeguato, non vi è accumulo di liquido nel tessuto polmonare, ma compare un accumulo di fluido solo intorno al distretto bronco vascolare e ciò appare evidente anche a livello radiografico. Quando il sistema linfatico polmonare non può contenere il riassorbimento di liquido interstiziale, tale accumulo diviene trasudato attraverso i setti interlobulari e poi verso lo spazio pleurico, con la formazione di versamento pleurico. L'edema alveolare associato determina peggioramento degli scambi gassosi e della dinamica polmonare [14-15].

L'esposizione del distretto polmonare ad elevate pressioni determina inoltre, alterazioni anatomopatologiche nelle arterie polmonari, con un iniziale ispessimento della tonaca media in risposta ad un aumento della pressione intravascolare. Tale ispessimento può essere dovuto sia all'ipertrofia che all'iperplasia delle cellule muscolari lisce. Il cambiamento successivo è un aumento dello spessore dell'intima, dovuto ad un aumento del numero delle cellule o ad un accumulo progressivo di tessuto fibroso. Tale secondo cambiamento, che si configura come irreversibile, viene confermato dalla formazione di lesioni plessiformi allo studio anatomopatologico ed istologico del distretto [14].

La dispnea che ne deriva dipenderà infine, anche dalla compressione delle vie aeree intratoraciche grandi e piccole. Nel neonato e nel lattante questa sintomatologia può essere severa anche per il piccolo calibro complessivo delle vie aeree e per il minore sostegno della componente cartilaginea delle vie aeree.

L'edema polmonare impedisce inoltre il corretto rapporto ventilazione/perfusione e si creano così aree perfuse ma non ventilate, configurando lo *shunt* destro-sinistro intrapolmonare. Tali effetti possono però essere minimizzati dall'entità dello *shunt* intracardiaco sinistro-destro.  $PO_2$  e  $PCO_2$  arteriosa sono inizialmente normali fintanto che non si apprezzi un distress respiratorio con aumento della frequenza respiratoria e dello sforzo fisico [14-15].

L'evoluzione della malattia vascolare polmonare comporta un graduale incremento della resistenza vascolare polmonare, con una progressiva riduzione dell'entità dello *shunt*. Quando le resistenze

vascolari polmonari diventano superiori a quelle sistemiche, lo *shunt* inverte la direzione (da sinistro-destro a destro-sinistro) e si assiste alla comparsa della cianosi. Questo stadio della malattia è definito come "sindrome di Eisenmenger".

Nel tempo, la cronica limitazione funzionale all'emodinamica polmonare può condurre a riduzione della riserva muscolare respiratoria. L'edema cronico interstiziale, la dilatazione linfatica ed il possibile stravasamento di sangue nell'interstizio, determinano fibrosi interstiziale attorno ai vasi sanguigni e ai setti interlobulari.

Si può evidenziare inoltre una tendenza all'arterializzazione delle vene polmonari e progressione del danno occlusivo. I test di funzionalità polmonare evidenzieranno una progressiva riduzione della capacità vitale, della capacità vitale forzata e del volume espiratorio forzato nel primo secondo.

Indipendentemente dalla natura esatta delle anomalie, queste manifestazioni determinano sempre un aumento del lavoro respiratorio del bambino al fine di garantire un'adeguata ventilazione. Tale incremento di lavoro si ripercuote in un significativo dispendio energetico che, se non opportunamente garantito, conduce a progressiva insufficienza respiratoria, con l'esordio dei sintomi.

I meccanismi principali responsabili dell'aumento del lavoro respiratorio possono dipendere dalle alterazioni meccaniche prodotte da ciascuna anomalia cardiovascolare.

Nei casi di compressione della trachea e dei bronchi da parte di vasi anomali di grandi dimensioni, o da parte delle camere cardiache stesse, l'ostruzione è aggravata durante l'espirazione. In questi pazienti, la respirazione tende ad essere più lenta e profonda, e l'esame fisico rivela dispnea ed espirazione prolungata. La radiografia del torace mostra iperinflazione.

L'aumento del lavoro respiratorio rappresenta una sfida nei pazienti con uno stato nutrizionale carente e la cui muscolatura respiratoria ha ridotta capacità di incrementare il proprio flusso di sangue per la ridotta perfusione sistemica. Lo sviluppo di rientramenti respiratori durante le fasi inspiratorie, crea un onere aggiuntivo per il diaframma che, a parità di lavoro polmonare, deve utilizzare più energia per deformare la gabbia toracica. Tali esigenze energetiche possono non essere pienamente soddisfatte, soprattutto in condizioni di stress, conducendo progressivamente all'insufficienza respiratoria.

Sebbene per le forme respiratorie legate a cardiopatie congenite, soprattutto se da iperafflusso, la vera terapia sia la correzione della cardiopatia, sicuramente anche la terapia medica offre un valido sostegno. Il trattamento deve ovviamente essere focalizzato al miglioramento della *performance* ventricolare, alla rimozione del fluido accumulato nel polmone ed eventualmente alla assistenza ventilatoria invasiva, da riservarsi ovviamente ai pazienti con problematiche respiratorie legate a *defaillance* cardiaca maggiore.

Il trattamento medico si avvale dell'uso di diuretici, che possono risolvere la gestione dell'edema polmonare. L'uso combinato di diuretici ed agenti inotropici può significativamente attenuare la formazione dell'edema, nonché migliorare l'efficienza miocardica [15].

Rimane tuttavia indispensabile programmare, ovviamente, la correzione chirurgica che deve essere quanto più precoce a condizione di un peso adeguato per non incrementare significativamente il rischio operatorio e perioperatorio. Nelle forme di vasculopatia polmonare ormai irreversibile, l'unica opportunità è invece rappresentata dal trapianto polmonare o cuore polmone, con la relativa morbilità e mortalità perioperatoria e nel *follow-up* nota in letteratura.

Discorso non meno secondario è invece quindi quello dell'introito calorico che è necessario garantire in questi pazienti con cardiopatia congenita nel periodo pre- e postchirurgia. Il lavoro cardio-respiratorio a cui sono sottoposti questi bambini per la cardiopatia congenita, comporta ovviamente un significativo dispendio energetico che deve assolutamente essere sostenuto da un'alimentazione caloricamente adeguata, spesso a fronte di una significativa restrizione di liquidi complessivi. L'analisi attenta della loro curva di crescita e delle modalità di alimentazione è infatti discriminante nella scelta del *timing* operatorio e della gestione post-chirurgica [16-17].

### **Altri difetti cardiovascolari con incremento di lavoro respiratorio**

#### **Ipertensione polmonare idiopatica**

Sebbene l'Ipertensione Polmonare Idiopatica (IPI) non rappresenti una cardiopatia primitiva, la maggior parte dei pazienti affetti da questa patologia vengono seguiti dal cardiologo pediatrico. La definizione di ipertensione polmonare è comune sia

ai bambini che agli adulti ed è definita per valori di pressione polmonare media superiore a 25 mmHg a riposo o a 30 mmHg durante sforzo con normale pressione polmonare incuneata (inferiore a 15 mmHg) ed incremento delle resistenze vascolari polmonari (superiore a 3 UW/m<sup>2</sup>) [18-19].

I pazienti affetti da questa patologia presentano un coinvolgimento polmonare e respiratorio significativo, spesso sono presenti sintomi come astenia, ridotta tolleranza allo sforzo, dolore addominale o toracico e, talora, sincopi. Si assiste ad un incremento nel diametro delle arterie polmonari ed a progressiva *defaillance* ventricolare destra a volte accompagnata da emottisi.

La diagnosi inizialmente può essere ottenuta semplicemente con l'ecocardiogramma per valutare la anatomia intracardiaca e per escludere cardiopatie congenite che possano essere la causa dell'incremento della pressione nel letto vascolare polmonare.

Tale esame ci permette inoltre di identificare eventuali sedi di *shunt*, la loro direzione e velocità. Successivamente tali pazienti vengono sottoposti a cateterismo cardiaco per conferma diretta della misura della pressione in arteria polmonare. Tale esame è fondamentale per valutare se il paziente presenti o meno responsabilità ai test di vasodilatazione (test all'iperossia e/o all'ossido nitrico).

Tali indagini consistono nella misurazione e nel confronto tra i valori pressori e di resistenza vascolare polmonare in condizioni basali e con la massima vasodilatazione. Sono test diagnostici molto importanti perché l'assenza di responsabilità a questi test è correlata con una peggiore prognosi al *follow-up*. La funzione polmonare è inizialmente normale, progressivamente la compromissione parenchimale determina cianosi e *defaillance* ventricolare destra [18-20].

### Bronchite plastica

La bronchite plastica è un quadro clinico ed istologico polmonare che può presentarsi in alcune classi di pazienti affetti da cardiopatia congenita. Tale malattia è caratterizzata da severa ostruzione dei grossi e più piccoli bronchi da parte di formazioni intrabronchiali definiti "cast" [21].

Esistono diversi tipi di *cast* che possono grossolanamente essere distinti in due grossi gruppi: il primo gruppo (tipo I) è costituito da *cast* infiammatori con componente eosinofila, fibrina e cristalli Charcot-Leiden; il secondo gruppo (tipo II), anche detto non infiammatorio, consiste in *cast* acellulari con poche cellule e prevalenza di mucina. Questo secondo gruppo è quello più comunemente riscontrato in pazienti con cardiopatia congenita cianogena cronica. Il modello fisiopatologico di questo gruppo di pazienti è prevalentemente caratterizzato da status post-chirurgico per intervento di Fontan [22].

Tale fisiologia, caratteristica di tutte le cardiopatie con cuore univentricolare, prevede che il flusso cavale inferiore e superiore sia direttamente connesso con il sistema polmonare senza transitare per il cuore, con un meccanismo esclusivamente dipendente dall'azione di aspirazione del sistema polmonare e dal gioco di pressione e resistenze polmonari, favorevole in condizioni adeguate a garantire un flusso polmonare adeguato, in assenza di sistole ventricolare. Si è dimostrato in letteratura, anche se lavori con ampie casistiche non sono ancora presenti alla luce della rarità della patologia, che tale modello fisiopatologico palliativo può correlare con un incremento di insorgenza di tale complicanza [22].

Il trattamento è al momento sostanzialmente empirico con estrema variabilità tra i vari centri, con il razionale comune di utilizzare terapia aerosolica con farmaci proteolitici e cortisonici finalizzata allo scioglimento/prevenzione della formazione di questi stampi intrabronchiali [22-23].

## Bibliografia

1. Lister G, Pitt BR. *Cardiopulmonary interactions in infants with congenital heart disease*. Clin Chest Med 1983; 4 (2): 219-232.
2. Woo M, Szmunzkovicz R. *Pulmonary Manifestations of Cardiac Disease*. In Turclos NL, Fink RJ. *Pulmonary Manifestations of Pediatric Disease*. Saunders Elsevier: Philadelphia 2009: 78-97.
3. Ip P, Chiu CS, Cheung YF. *Risk factors prolonging ventilation in young children after cardiac surgery: impact of non infectious pulmonary complications*. Pediatr Crit Care Med 2002; 3: 269-273.
4. Bandla HP, Hopkins RL, Beckerman RC, et al. *Pulmonary risk factors compromising postoperative recovery after surgical repair for congenital heart disease*. Chest 1999; 116: 740-747.
5. Weissman C. *Pulmonary complications after cardiac surgery*. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2004; 8: 185-211.
6. Friedman AH, Fahey JT. *The transition from fetal to neonatal circulation: normal responses and implications for infants with heart disease*. Semin Perinatol 1993; 17 (2): 106-121.
7. Gao Y, Raj JU. *Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn*. Physiol Rev 2010; 90 (4): 1291-1335.
8. Pinsky MR. *Cardiovascular issues in respiratory care*. Chest 2005; 128 (5): 592S-597S.
9. Healy F, Hanna BD, Zinman R. *Clinical practice. The impact of lung disease on the heart and cardiac disease on the lungs*. Eur J Pediatr 2010; 169 (1): 1-6.
10. McLaren CA, Elliott MJ, Roebuck DJ. *Vascular compression of the airway in children*. Paediatr Respir Rev 2008; 9: 85-94.
11. Kussman BD, Geva T, McGowan FX. *Cardiovascular causes of air way compression*. Paediatr Anaesth 2004; 14 (1): 60-74.
12. Malik TH, Bruce IA, Kaushik V, et al. *The role of magnetic resonance imaging in the assessment of suspected extrinsic tracheobronchial compression due to vascular anomalies*. Arch Dis Child 2006; 91: 52-55.
13. Ou P, Celermajer DS, Calcagni G, et al. *Three-dimensional CT scanning: a new diagnostic modality in congenital heart disease*. Heart 2007; 93 (8): 908-913.
14. Remetz MS, Cleman MW, Cabin HS. *Pulmonary and pleural complications of cardiac disease*. Clin Chest Med 1989; 10 (4): 545-592.
15. Natanzon A, Kronzon I. *Pericardial and pleural effusions in congestive heart failure-anatomical, pathophysiologic, and clinical considerations*. Am J Med Sci 2009; 338 (3): 211-216.
16. Cabrera AG, Prodhon P, Bhutta AT. *Nutritional challenges and outcomes after surgery for congenital heart disease*. Curr Opin Cardiol 2010; 25 (2): 88-94.
17. Owens JL, Musa N. *Nutrition support after neonatal cardiac surgery*. Nutr Clin Pract 2009; 24 (2): 242-249.
18. Rosenzweig EB, Barst RJ. *Idiopathic pulmonary arterial hypertension in children*. Curr Opin Pediatr 2005; 17 (3): 372-380.
19. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 2004; 43: S5-S12.
20. Palazzini M, Manes A, Negro L, et al. *Pulmonary arterial hypertension. Part I: pathobiologic, pathophysiologic, clinical and diagnostic aspects*. G Ital Cardiol 2009; 10 (5): 271-300.
21. Madsen P, Shah SA, Rubin BK. *Plastic bronchitis: new insight and a classification scheme*. Paediatr Respir Rev 2005; 6: 292-300.
22. Brogan TV, Finn LS, Pyskaty DJ jr, et al. *Plastic bronchitis in children: a case series and review of the medical literature*. Pediatr Pulmonol 2002; 34: 482-487.
23. Eberlein MH, Drummond MB, Haponik EF. *Plastic bronchitis: a management challenge*. Am J Med Sci 2008; 335 (2): 163-169.

Sara De Stefano, Giancarlo Parenti, Silvia Montella, Antonietta Esposito, Angelo Manna, Virginia Mirra, Francesca Santamaria

Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli

# Le manifestazioni respiratorie negli errori congeniti del metabolismo

## *Respiratory manifestations of inborn errors of metabolism*

**Parole chiave:** errori congeniti del metabolismo, polmone, bambini

**Keywords:** *inborn errors of metabolism, lung, children*

**Riassunto.** Gli errori congeniti del metabolismo sono un gruppo eterogeneo di disordini genetici causati dal deficit di una specifica attività enzimatica o di una proteina con funzione di trasporto attraverso la membrana cellulare. L'interessamento respiratorio è molto frequente nella storia naturale di diverse malattie metaboliche, comparendo sia nel quadro di esordio sia nel decorso clinico successivo. In alcune malattie viene riportato un interessamento polmonare primitivo a causa dell'accumulo di metaboliti negli alveoli e nell'interstizio. In altre, il coinvolgimento si instaura attraverso meccanismi differenti quali l'insufficienza dei muscoli associati alla meccanica respiratoria, i disturbi della deglutizione secondari al ritardo neuromotorio con fenomeni aspirativi nelle vie aeree, l'ostruzione delle vie aeree superiori o il difetto di regolazione del centro del respiro. In diversi casi la prognosi della patologia di base è fortemente condizionata dai problemi respiratori e l'exitus può avvenire per insufficienza respiratoria. Negli errori congeniti del metabolismo le complicanze respiratorie appaiono talvolta difficili da diagnosticare e trattare, e la loro gestione va idealmente affidata ad un team multidisciplinare di specialisti costituito, oltre che dal pediatra esperto in tali malattie, anche da altre figure professionali, tra cui lo pneumologo.

*Accettato per la pubblicazione il 3 febbraio 2011.*

Corrispondenza: Francesca Santamaria, Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Via Pansini, 5, 80131 Napoli; e-mail: santamar@unina.it

### Introduzione

Gli errori congeniti del metabolismo sono causati dal deficit parziale o totale di una specifica attività enzimatica o di una proteina che ha funzione di trasporto attraverso la membrana cellulare [1]. Il danno è dovuto principalmente all'accumulo di sostanze tossiche che consegue al difetto dell'enzima o della proteina di trasporto, e/o alla carenza del prodotto a valle [1]. In genere, più organi e apparati sono interessati, per cui le malattie metaboliche sono considerate multisistemiche e sintomi e segni clinici possono essere differenti.

In molti errori congeniti del metabolismo la prognosi e la storia naturale appaiono condizionate dalla malattia respiratoria sia nel quadro di esordio sia nelle complicanze (queste ultime anche molto severe fino all'insufficienza respiratoria irreversibile).

Pertanto, la conoscenza delle manifestazioni respiratorie appare di straordinaria importanza al fine non solo di organizzare una gestione clinica ottimale e migliorare la prognosi, ma altresì per valutare l'efficacia degli interventi terapeutici che negli ultimi anni si sono resi disponibili per numerosi errori congeniti del metabolismo.

Le manifestazioni respiratorie degli errori congeniti del metabolismo sono dovute a:

- coinvolgimento polmonare primitivo per deposito negli spazi aerei e nell'interstizio di metaboliti anomali e/o di macrofagi nel citoplasma dei quali si accumulano metaboliti anomali;
- coinvolgimento polmonare secondario e/o interessamento delle alte vie aeree superiori e medie; questo può essere legato a:

- anomalie disfunzionali della muscolatura associata alla meccanica respiratoria;
- anomalie ossee della gabbia toracica e del massiccio facciale, e dei tessuti molli delle vie aeree superiori e medie (queste ultime secondarie ad accumulo di metaboliti anomali), responsabili di ridotta *compliance* polmonare e di apnee ostruttive;
- aspirazione cronica nelle vie aeree per disturbi della deglutizione secondari a ritardo neuro-motorio;
- insufficienza respiratoria di tipo centrale.

Il contributo della letteratura specialistica su tale argomento è costituito prevalentemente da *case report* e/o da piccole casistiche. Obiettivo della nostra revisione è descrivere le complicanze respiratorie in alcune malattie metaboliche allo scopo di ottimizzare l'approccio diagnostico e terapeutico ad esse e migliorare la gestione dei pazienti affetti.

### Errori congeniti del metabolismo associati a interessamento primitivo polmonare

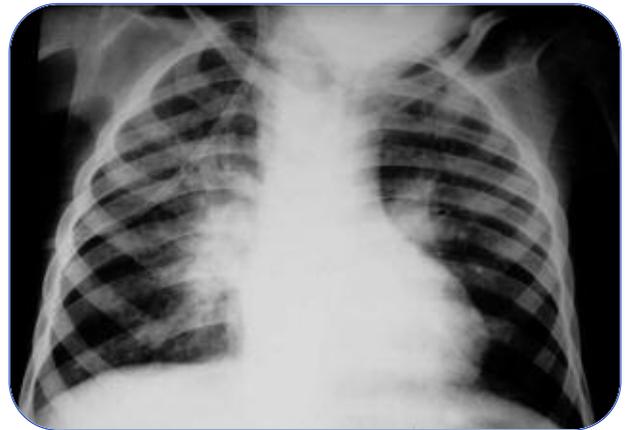
#### Malattie da accumulo lisosomiale: le sfingolipidosi

##### Malattia di Niemann-Pick

Nella malattia di Niemann-Pick, dovuta a deficit di sfingomielinasi (tipo A e B), o ad alterato trasporto di colesterolo esogeno (tipo C), il danno tissutale è prevalentemente dovuto all'accumulo intracellulare di sfingomielina [1]. Sebbene la malattia polmonare in corso di Niemann-Pick sia riportata molto frequentemente, non esistono dati precisi di prevalenza. In uno studio pediatrico francese in cui sintomi respiratori erano riportati all'esordio nel 77% dei casi, nel corso del *follow-up* tutti i pazienti sviluppavano insufficienza respiratoria cronica o pneumopatia ostruttiva [2]. Lo spettro clinico delle manifestazioni respiratorie comprende la broncostruzione aspecifica, le infezioni delle vie aeree inferiori (*in primis* le polmoniti interstiziali) ed inoltre la ridotta tolleranza allo sforzo [3].

Nel polmone dei pazienti affetti da Niemann-Pick la valutazione anatomo-patologica mediante lavaggio broncoalveolare (BAL) o mediante biopsia permette di identificare macrofagi schiumosi ("foamy cells" o cellule di Niemann-Pick) che tipicamente si accumulano negli spazi alveolari, nei linfatici interlobulari e negli spazi sub-pleurici [4].

Nel tipo A (Figura 1), dominato da deterioramento neurologico precoce, grave e fatale, il coinvolgimento polmonare appare meno frequente ed è



**Figura 1** Radiografia standard del polmone in un bambino affetto da malattia di Niemann-Pick di tipo A: evidenza di addensamenti bilaterali.

caratterizzato da polmoniti interstiziali anche severe [5]. Nella Niemann-Pick di tipo B la malattia respiratoria può comparire a qualsiasi età [2, 6], ma quando l'esordio è precoce, l'esito è spesso infausto [4].

Nella Niemann-Pick di tipo C la malattia respiratoria è meno comune in età pediatrica [7], ma può essere più severa se complicata da Proteinosi Alveolare Polmonare (PAP) [8-9].

In generale, nelle Niemann-Pick il coinvolgimento polmonare è inizialmente sospettabile alla radiografia standard del torace per la presenza di trama reticolo-nodulare alle basi polmonari (aspetto "a nido d'ape") [4]. Esso viene confermato alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione del polmone che, in maniera più sensibile rispetto alla radiografia, evidenzia opacità a "vetro smerigliato", espressione della presenza di macrofagi contenenti materiale abnorme negli alveoli e nei setti interlobulari [6]. Una valutazione comparativa tra test di funzionalità respiratoria e risultati dell'*imaging* polmonare in 25 bambini e 28 adulti affetti da Niemann-Pick di tipo B ha evidenziato che il 90% della popolazione presentava significativo interessamento interstiziale pur essendo normali i test funzionali [10].

##### Malattia di Gaucher

La malattia di Gaucher è causata dal deficit di glucocerebrosidasi (beta-glucosidasi), per cui glucocerebrosidi non degradati si depositano all'interno del sistema cellulare monocitico-macrofagico (cellule di Gaucher) [11].

Esistono tre tipi di malattia di Gaucher [1]:

- la forma classica, non neuropatica (tipo I);

- la forma neuropatica acuta infantile (tipo II);
  - la forma neuropatica subacuta giovanile (tipo III).
- L'interessamento polmonare è dovuto alla deposizione negli spazi alveolari e/o nell'interstizio di glucocerebrosidi (Figura 2), la cui presenza genera ostruzione delle vie aeree, con riduzione dei flussi espiratori e anomalie della diffusione alveolo-capillare dei gas. Più frequente di quanto sospettato è il coinvolgimento anche del sistema vascolare polmonare sia per ipertensione polmonare secondaria ad accumulo di cellule di Gaucher all'interno delle arteriole precapillari e nei capillari sia per *shunt* intraparenchimali da sindrome epatopolmonare secondaria a malattia epatica [12-14].

In uno studio di adulti e bambini con malattia di Gaucher di tipo I, l'interessamento respiratorio appariva clinicamente evidente in meno del 5% circa dei casi [15]. In questa popolazione il sintomo respiratorio principale era la dispnea, e nel 10% dei casi, nonostante l'assenza di segni funzionali o radiologici, vi erano limitazione all'esercizio fisico e facile stancabilità [16].

Una prevalenza di gran lunga più elevata di segni e sintomi respiratori (33,4%) è stata riportata in un nostro studio di bambini ed adulti con malattia di Gaucher di tipo I e III [17]. In questa popolazione, l'interessamento polmonare, clinico e/o radiologico, quest'ultimo prevalentemente sotto forma di coinvolgimento interstiziale con ispessimento dei setti intra- e interlobulari, appariva più frequente nei pazienti affetti da Gaucher di tipo III omozigoti per la mutazione L444P, facendo ipotizzare in questo sottogruppo una correlazione genotipo-fenotipo.



**Figura 2** Tomografia computerizzata ad alta risoluzione del polmone in un paziente di 15 anni affetto da malattia di Gaucher tipo III con genotipo L444P: evidenza di ispessimento dei setti inter- e intralobulari più marcatamente a carico del polmone sinistro.

Nella forme prevalentemente neurologiche, le polmoniti da aspirazione sono comuni a causa dei disturbi della deglutizione secondari al ritardo neuromotorio [18], ma c'è anche da segnalare che in tutti i tipi di malattia di Gaucher epatosplenomegalia e deformità vertebrali contribuiscono in maniera significativa all'ipoventilazione, determinando riduzione dell'espansione polmonare e diminuzione dei flussi delle piccole vie aeree [14]. Considerata l'importanza dell'interessamento polmonare, è fondamentale che i pazienti vengano riferiti in epoca precoce allo specialista pneumologo e che il monitoraggio clinico-strumentale avvenga a scadenze temporali prestabilite [19]. Inoltre se al punteggio originariamente proposto da Zimran e collaboratori per determinare la gravità clinica della malattia di base si aggiunge la valutazione strumentale polmonare, è possibile ottenere un parametro quantitativo di *outcome* utile anche per valutare nel tempo l'effetto sui sintomi respiratori della terapia enzimatica sostitutiva o con riduzione del substrato [17, 20].

#### Malattia di Fabry

Nella malattia di Fabry, provocata dalla carenza parziale o totale dell'enzima lisosomiale  $\alpha$ -galattosidasi A, il progressivo accumulo di glicosfingolipidi anche a livello polmonare può provocare l'insorgenza di tosse cronica, dispnea, e intolleranza all'esercizio fisico [21-22], più frequente in età adulta piuttosto che in età pediatrica [23].

#### Lipogranulomatosi di Farber

Nella malattia di Farber, dovuta a deficit di ceramidasi acida cui consegue accumulo di ceramide anche nelle vie aeree superiori ed inferiori, le infezioni talvolta severe delle vie aeree inferiori possono portare a morte il paziente [1]. Disfagia e difficoltà respiratoria fino all'exitus sono stati descritti nella forma classica (o tipo I) [24-27].

#### Malattie del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi

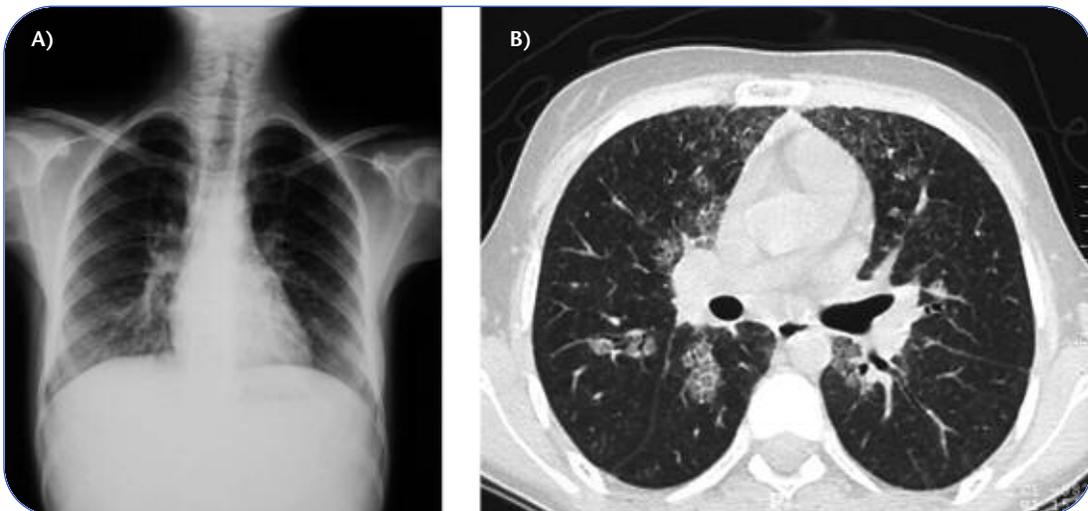
##### Intolleranza alle proteine con lisinuria

L'intolleranza alle Proteine con Lisinuria (IPL) è una patologia genetica a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a difettoso trasporto degli AminoAcidi Cationici (AAC) a livello della membrana baso-laterale delle cellule epiteliali di intestino e rene [1].

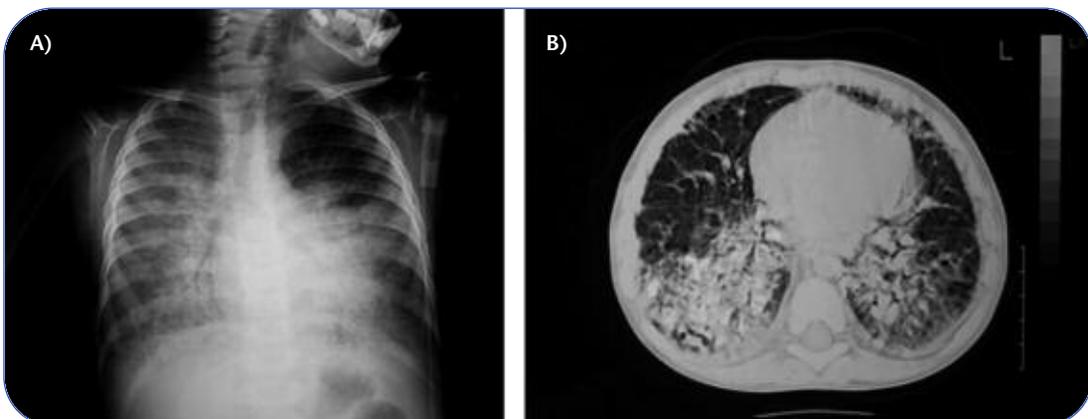
Nell'IPL la malattia polmonare, tipicamente da interessamento dell'interstizio, è inizialmente asintomatica sotto il profilo clinico [28-30].

Successivamente radiografia e tomografia ad alta risoluzione del polmone possono mettere in evidenza noduli ed ispessimento dei setti inter- e intralobulari (Figura 3) [31], e compaiono sintomi clinici quali dispnea, tendenza alle infezioni respiratorie ricorrenti con tosse cronica, e cattiva tolleranza allo sforzo fisico [29]. In tale fase il Lavaggio Bronco Alveolare (BAL) mostra un elevato numero di macrofagi ricchi di materiale proteinaceo [32]. Una delle complicanze più temute della IPL è la PAP [28]. La PAP, considerata in Pneumologia

pediatrica un'evenienza fortunatamente rara, è caratterizzata da accumulo di surfattante negli spazi alveolari a causa verosimilmente di uno squilibrio tra sintesi da parte degli pneumociti di tipo II e rimozione da parte dei macrofagi alveolari di questa sostanza (Figura 4) [33]. Il quadro clinico è in genere piuttosto importante, con dispnea a riposo e sotto sforzo, ipossiemia, infezioni severe delle vie aeree inferiori, e progressione verso l'insufficienza respiratoria severa e spesso fatale [34]. La patogenesi della malattia polmonare in corso d'IPL è ancora abbastanza oscura. L'osservazione di un bambino con IPL affetto da insufficienza respiratoria secondaria a PAP che, sottoposto a



**Figura 3** Malattia polmonare in un adolescente con intolleranza alle proteine con lisinuria. Evidenza di modesti addensamenti parenchimali sfumati basali bilaterali alla radiografia standard (A) e di piccole opacità "a vetro smerigliato" e di ispessimento dei setti intra- e interlobulari alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (B).



**Figura 4** Malattia polmonare in un bambino di 2 anni con intolleranza alle proteine con lisinuria e proteinosi alveolare polmonare. Evidenza di vasti addensamenti parenchimali bilaterali alla radiografia standard (A) e di vaste opacità bilaterali con diffuso ispessimento dei setti intra- e interlobulari alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (B).

trapianto cuore-polmoni, è deceduto con recidiva di PAP nel polmone trapiantato [35] ha spinto a ipotizzare che il difetto di trasporto di AAC sia presente anche nei macrofagi alveolari. Ciò giustificherebbe un'aumentata disponibilità di arginina e di conseguenza un'aumentata sintesi di ossido nitrico che, in presenza di citochine infiammatorie e di endotossine, potrebbe facilitare l'insorgenza della malattia polmonare [36-38]. Tale ipotesi è stata confermata in uno studio recente che ha dimostrato che il sistema di trasporto dell'arginina nei monociti e macrofagi alveolari, ottenuti mediante lavaggio polmonare totale in un adulto con IPL e PAP, è alterato [39]. Purtroppo, le complicanze respiratorie della malattia non sembrano influenzate dalla precocità di inizio del trattamento dietetico e della supplementazione con citrullina ritenuti indispensabili nell'IPL [1]. Tuttavia è lecito ipotizzare che l'età di insorgenza dei sintomi respiratori giochi un ruolo determinante sul decorso della malattia polmonare in corso d'IPL: se essi insorgono nella prima decade di vita, la prognosi è peggiore [29].

#### *Sindrome di Hermansky Pudlak*

La Sindrome di Hermansky Pudlak (HPS) è un raro disordine genetico autosomico recessivo causato da mutazioni in diversi geni che codificano per proteine che regolano la biogenesi o il trasporto dei lisosomi e organelli correlati ai lisosomi, in cellule secretorie specializzate tra cui anche gli pneumociti di tipo II [40]. Tra i diversi tipi descritti, HPS-I è il sottotipo più comune e maggiormente associato al rischio di malattia polmonare [40-41]. Come complicanza respiratoria i pazienti possono sviluppare una fibrosi polmonare caratterizzata da accumulo di cellule infiammatorie e lipofuscina cerioide nei macrofagi alveolari [42].

#### **Errori congeniti del metabolismo associati a interessamento polmonare secondario e/o a interessamento delle vie aeree superiori e medie**

In alcuni errori congeniti del metabolismo la comparsa delle manifestazioni respiratorie è dovuta a: a) insufficienza dei muscoli respiratori accessori con ridotta *compliance* della parete toracica; b) alterata *clearance* delle secrezioni, che tendono a divenire infette, e tosse inefficace; c) disfagia e fenomeni aspirativi nelle vie aeree inferiori; d) ostruzione delle vie aeree superiori e medie; e) difetto di regolazione del centro del respiro [1].

#### *Glicogenosi*

Le glicogenosi sono un gruppo di errori congeniti del metabolismo dovuti alla carenza o al deficit funzionale di uno degli enzimi coinvolti nel metabolismo del glicogeno. L'accumulo di glicogeno nei tessuti (fegato, muscoli, rene, cervello) provoca gravi alterazioni organiche. A seconda del tipo di enzima interessato si distinguono le glicogenosi caratterizzate da un accumulo epatico di glicogeno, e quelle in cui l'accumulo è in prevalenza muscolare [1]. A causa della grave ipotonia muscolare, i sintomi respiratori appaiono più frequenti nella glicogenosi di tipo II (malattia di Pompe).

La malattia di Pompe è una malattia lisosomiale autosomica-recessiva, progressiva e spesso fatale, causata da mutazioni nel gene che codifica per l'enzima  $\alpha$ -glucosidasi acida, essenziale per la degradazione del glicogeno a glucosio. Nella glicogenosi di tipo II, in base all'età d'esordio, si riconoscono tre forme di malattia: 1) la forma classica, più grave, in cui la severa ipotonia muscolare generalizzata ("floppy baby") e il coinvolgimento cardiaco rappresentano le principali manifestazioni cliniche, evidenti in genere subito dopo la nascita, con prognosi infausta per decesso entro il primo anno di vita; 2) la forma non classica, con esordio tra il primo e il secondo anno di vita, caratterizzata da una prognosi variabile e in cui i pazienti manifestano infezioni respiratorie ricorrenti; 3) la forma a esordio tardivo, che può manifestarsi a qualsiasi età dopo il primo anno di vita ed è caratterizzata da miopia a lenta progressione, in assenza di coinvolgimento cardiaco, e da esiti meno sfavorevoli di quelli della forma classica [43]. La glicogenosi di tipo II si associa a considerevole indebolimento dei muscoli respiratori accessori, causando gravi problemi respiratori nel lattante così come nel bambino più grande o nell'adolescente [44]. L'insufficienza respiratoria è la causa maggiore di morbilità e mortalità nei pazienti affetti, ed è dovuta all'incapacità dei muscoli respiratori (in particolare il diaframma) di generare livelli normali di pressione e flusso durante l'inspirazione e l'espiazione. Inoltre, poiché i muscoli respiratori addominali e intercostali sono necessari per tossire e facilitare l'eliminazione delle secrezioni, il paziente affetto da glicogenosi di tipo II va incontro a infezioni respiratorie ricorrenti, che possono degenerare in polmonite, atelettasia e insufficienza respiratoria [43]. In alcuni casi i disturbi respiratori appaiono prevalentemente durante

il riposo notturno, con prolungate e frequenti apnee o episodi di ipoventilazione [45].

#### *Mucopolisaccaridosi*

Le MucoPoliSaccaridosi (MPS) sono un gruppo di disordini ereditari dovuti a deficit degli enzimi lisosomiali deputati alla degradazione dei GlicosAminoGlicani (GAGs) [1]. Attualmente la classificazione prevede diverse forme, di cui alcune distinte in ulteriori sottotipi in relazione alla severità dell'espressione clinica o dello specifico difetto enzimatico che, pur differente, determina tuttavia l'accumulo dello stesso metabolita [46]. Le MPS in genere esordiscono nei primi anni di vita, e l'aspetto fenotipico comprende: dismorfismi del viso con tratti grossolani, macrocrania, labbra grosse, gengive ipertrofiche e macroglossia; disostosi multiple e limitazioni della motilità articolare; epato-splenomegalia; interessamento cardiovascolare [47] (Figura 5). Il ritardo mentale non è comune a tutte le forme.

L'interessamento cardiorespiratorio rappresenta un'importante causa di morbidità e mortalità, in particolare in alcuni tipi di MPS [48]. La deposizione di GAGs nei tessuti del nasofaringe, orofaringe,

ed ipofaringe predispongono ad ostruzione delle vie aeree superiori [47], ampiamente riportata nei tipi I, II, IV e VI [46, 49-50]. Le manifestazioni principali sono rappresentate da polmoniti ricorrenti, respiro rumoroso e russamento orale. Nei bambini affetti le apnee notturne ostruttive (OSAS) e le infezioni ricorrenti delle alte vie aeree dominano il quadro clinico [49, 51-52].

In un recente studio di adulti e bambini con MPS, la polisomnografia ha evidenziato la presenza di OSAS nel 54% dei casi, mentre la tomografia delle vie aeree superiori ha dimostrato nei soggetti affetti riduzione importante dello spazio retro-glossale e retro palatale rispetto ai controlli sani [53]. Tali indagini apparivano significativamente più alterate nella popolazione pediatrica piuttosto che negli adulti, mentre l'ipertrofia adenoidea, documentata con la rinoscopia, era presente in tutti i soggetti. In definitiva, nelle MPS la valutazione strumentale della malattia respiratoria richiede *in primis* l'esecuzione della polisomnografia che rappresenta l'indagine *gold standard* per la diagnosi di OSAS, mentre altre tecniche appaiono d'aiuto in pazienti ben selezionati ed unicamente nel caso in cui sia indispensabile identificare la sede dell'ostruzione. Da ricordare infine che nelle MPS le anomalie delle prime vie aeree e l'instabilità atlanto-occipitale rendono complicata l'intubazione laringotracheale che viene talvolta richiesta durante un'anestesia generale o per gestire una severa ostruzione, facendo aumentare notevolmente il rischio anestesilogico dei pazienti e la necessità della tracheotomia [54].

#### Valutazione strumentale

La valutazione delle complicanze respiratorie in corso di errori congeniti del metabolismo si avvale di diverse indagini strumentali, alcune meno, altre più invasive (Tabella 1).



**Figura 5** Dismorfismi cranio-facciali in un paziente affetto da mucopolisaccaridosi di tipo I e apnee ostruttive notturne documentate alla polisomnografia.

**Tabella 1** Valutazione strumentale delle vie respiratorie nei pazienti con errori congeniti del metabolismo.

Imaging delle vie aeree
Test di funzionalità polmonare
Determinazione dei gas ematici (sangue arterioso o capillare arterializzato)
Polisomnografia
Endoscopia delle vie aeree superiori e/o inferiori
Lavaggio broncoalveolare

Il ricorso ad esse è in genere deciso dallo specialista pneumologo, affiancato soprattutto nella interpretazione dei risultati, da altri specialisti (radiologo, broncoscopista e otorinolaringoiatra).

L'*imaging* polmonare e l'emogasanalisi su sangue arterioso sono gli esami più frequentemente richiesti nella valutazione clinica dei pazienti con malattie metaboliche, le prime per definire il tipo e la qualità del danno anatomico polmonare, la seconda per documentare l'insorgenza di insufficienza respiratoria compensata (con sola ipossiemia) o scompensata (se complicata da ipercapnia). Tra le tecniche di *imaging* polmonare, la radiografia standard del torace è da eseguire in prima battuta per confermare o escludere il sospetto di interessamento polmonare. L'indagine *gold standard* per la valutazione di malattia sia a carico degli spazi aerei che dell'interstizio polmonare è la tomografia computerizzata ad alta risoluzione, di cui si consiglia un uso attento a causa del carico di radiazioni ad essa connesso, che può essere limitato ricorrendo a "protocolli pediatrici" [55].

## Terapia

### La terapia respiratoria

La terapia respiratoria si avvale di tecniche e supporti specifici, atti a ripristinare e favorire il più possibile la fisiologia del sistema respiratorio. In particolare la *toilette* delle vie aeree risulta essenziale a tale scopo. Essa include la fisiochinesiterapia respiratoria e l'aspirazione delle secrezioni previo lavaggio nasale, anche con doccia micronizzata.

In caso di ipossiemia, l'ossigenoterapia va eseguita anche a domicilio previo monitoraggio della saturazione transcutanea in ossigeno. Nel sospetto di infezione batterica delle vie respiratorie superiori e/o inferiori, la terapia antibiotica deve essere possibilmente mirata e ad ampio spettro. La terapia con steroidi per via sistemica è talvolta utilizzata in caso di sintomi respiratori severi, per quanto su base empirica piuttosto che basata su evidenze [56].

In caso di mancato successo di altre terapie, il ricorso a tecniche di ventilazione non invasiva, può risultare utile soprattutto nei pazienti con MPS [57] e con glicogenosi [58] in cui nelle fasi finali può essere indicato il supporto meccanico con o senza tracheotomia [1, 43].

In alcune malattie metaboliche è stato ipotizzato un ruolo oltre che diagnostico, anche terapeutico,

del BAL allo scopo di ridurre l'accumulo di metaboliti anomali nel polmone. L'efficacia del BAL è diversa nelle varie patologie studiate e tuttora controversa. In un paziente italiano con Niemann-Pick C e storia di difficoltà respiratoria, ipossia, e polmoniti ricorrenti, l'esecuzione del BAL era in grado di migliorare notevolmente segni e sintomi respiratori, compreso l'aspetto a "vetro smerigliato" evidente all'*imaging* [59]. Tale dato conferma l'esperienza di altri autori che riportano grande efficacia del lavaggio polmonare totale in pazienti con Niemann-Pick B [60]. Diversamente, in un latitante affetto da Niemann-Pick B, la prognosi non migliorava dopo lavaggio polmonare totale sinistro ed il paziente andava incontro ad exitus [4].

Recentemente l'efficacia del lavaggio polmonare totale è stata riportata anche in un paziente di 16 anni italiano affetto da PAP secondaria ad IPL, in cui non vi era evidenza di segni clinici, radiologici o funzionali di ricorrenza della malattia polmonare a due anni dalla procedura [61]. Al contrario, nell'IPL altre terapie come gli steroidi per via sistemica e le granulochine sembrano poco efficaci sui sintomi respiratori [34].

### La terapia degli errori congeniti del metabolismo

Per molte malattie metaboliche è oggi possibile una terapia enzimatica sostitutiva o con riduzione del substrato (quest'ultima effettuata nella malattia di Gaucher con miglustat). Nell'ambito degli effetti che tale trattamento determina su vari organi ed apparati, anche le manifestazioni respiratorie e la prognosi finale di malattia risultano migliorate.

Nella Niemann-Pick B e C, il trapianto di cellule ematopoietiche staminali determina significativo miglioramento clinico e radiologico della malattia polmonare [62-63]. Nella stessa malattia è stato descritto un modello animale di utilizzo della terapia enzimatica sostitutiva a base di sfingomielinasi, in cui la somministrazione dell'enzima per via sistemica o topica determina la riduzione dei depositi anomali di sfingomielina [64].

Nella malattia di Gaucher, l'effetto della terapia enzimatica sostitutiva sulla malattia polmonare è variabile a seconda degli studi e del tipo di Gaucher. Nei pazienti affetti da malattia di tipo III e I la terapia enzimatica sostitutiva determina scarso miglioramento respiratorio clinico-funzionale [16, 65]. Viceversa, il trattamento con riduzione del substrato a base di miglustat sembra essere più efficace nei pazienti con malattia di tipo III i cui

sintomi/segni respiratori non sono migliorati dopo terapia sostitutiva con  $\beta$ -glucosidasi acida e nei casi complicati da ipertensione polmonare refrattari a tale trattamento [66-68].

Nella glicogenosi di tipo II la terapia enzimatica sostitutiva effettuata con alfa-glucosidasi ricombinante si associa a miglioramento significativo della funzione respiratoria, riducendo consistentemente il ricorso alla ventilazione assistita [69-70].

La terapia enzimatica viene utilizzata nei soggetti con MPS tipo I, II e VI [71-74], e diverse sono le segnalazioni relative agli effetti benefici anche sulla funzione polmonare e sulle apnee ostruttive notturne [57, 75-77]. La terapia con trapianto di cellule ematopoietiche staminali è considerata utile nelle MPS di tipo I, VI e VII [78-79]. In un recente studio è stata valutata la risposta al trapianto di midollo in bambini, per la maggior parte con MPS di tipo I, tutti trattati in precedenza con scarso successo con adenotonsillectomia [80]. Il trapianto di midollo osseo, effettuato in 14 pazienti, di cui il 93% affetto da ostruzione delle vie aeree superiori,

determinava in tutti i soggetti miglioramento significativo della funzionalità respiratoria e, in due casi, sospensione della ventilazione a pressione positiva. Pertanto l'adenotonsillectomia, per quanto utile nel ridurre l'ostruzione meccanica, potrebbe non influenzare in maniera significativa l'evoluzione della malattia respiratoria.

## Conclusioni

La malattia respiratoria rappresenta un aspetto frequente negli errori congeniti del metabolismo. A qualsiasi età essa costituisce un problema clinico di non sempre facile gestione, ed è causa di importante morbilità e mortalità.

L'integrazione ottimale di più competenze in un team multidisciplinare composto dall'esperto di malattie metaboliche e da figure professionali quali lo pneumologo, l'otorinolaringoiatra, l'anestesista e il radiologo facilita la gestione delle complicanze respiratorie e migliora la prognosi della malattia di base.

## Bibliografia

1. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Seventh Edition. McGraw-Hill: New-York. 1995.
2. Guillemot N, Troadec C, de Villemeur TB, et al. *Lung Disease in Niemann-Pick Disease*. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 1207-1214.
3. Mendelson DS, Wasserstein MP, Desnick RJ, et al. *Type B Niemann-Pick disease: findings at chest radiography, thin-section CT, and pulmonary function testing*. *Radiology* 2006; 238: 339-345.
4. Uyan ZS, Karada B, Ersu R, et al. *Early Pulmonary Involvement in Niemann-Pick Type B Disease: Lung Lavage Is Not Useful*. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 169-172.
5. McGovern MM, Aron A, Brodie SE, et al. *Natural history of Type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials*. *Neurology* 2006; 66: 228-232.
6. Minai OA, Sullivan EJ, Stoller JK. *Pulmonary involvement in Niemann-Pick disease: case report and literature review*. *Respir Med* 2000; 94: 1241-1251.
7. Vanier MT. *Niemann-Pick disease type C*. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 3: 5-16.
8. Bjurulf B, Spetalen S, Erichsen A, et al. *Niemann-Pick disease type C2 presenting as fatal pulmonary alveolar lipoproteinosis: Morphological findings in lung and nervous tissue*. *Med Sci Monit* 2008; 14: CS71-CS75.

9. Griese M, Brasch F, Aldana VR, et al. *Respiratory disease in Niemann-Pick type C2 is caused by pulmonary alveolar proteinosis*. Clin Genet 2010; 77: 119-130.
10. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, et al. *A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B*. Pediatrics 2008; 122: e341-e349.
11. Beutler E, Grabowski GA. *Glucosylceramide lipidoses: Gaucher disease*. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., editors. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw-Hill: New York. 1995. 2641-2670.
12. Fisher MR, Sider L. *Diffuse reticulonodular infiltration associated with splenomegaly*. Chest 1983; 84: 609-610.
13. Schneider EL, Epstein CJ, Kaback MJ, et al. *Severe pulmonary involvement in Gaucher's disease: Report of three cases and review of the literature*. Am J Med 1977; 63: 475-480.
14. Wolson AA. *Pulmonary findings in Gaucher's disease*. Am J Roentgenol 1975; 123: 712-715.
15. Miller A, Brown LK, Pastores GM, et al. *Pulmonary involvement in type I Gaucher disease: Functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease*. Clin Genet 2003; 63: 368-376.
16. Goitein O, Elstein D, Abrahamov A, et al. *Lung involvement and enzyme replacement therapy in Gaucher's disease*. Q J Med 2001; 94: 407-415.
17. Santamaria F, Parenti G, Guidi G, et al. *Pulmonary manifestations of Gaucher disease: an increased risk for L444P homozygotes?* Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 985-989.
18. Harats D, Pauzner R, Elstein D, et al. *Pulmonary hypertension in two patients with type I Gaucher disease while in alglucerase therapy*. Acta Hematol 1997; 98: 47-50.
19. Cox TM, Aerts JM, Andria G, et al. *The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement*. J Inher Metab Dis 2003; 26: 513-526.
20. Zimran A, Sorge EJ, Gross M, et al. *Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level*. Lancet 1989; 2: 349-352.
21. Eng CM, German DP, Banikazemi M, et al. *Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement*. Genet Med 2006; 8: 539-548.
22. Bierer G, Kamangar N, Balfe D, et al. *Cardiopulmonary exercise testing in Fabry disease*. Respiration 2005; 72: 504-511.
23. Brown LK, Miller A, Bhuptani A, et al. *Pulmonary involvement in Fabry disease*. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1004-1010.
24. Fiumara A, Nigro F, Pavone L, et al. *Farber disease with prolonged survival*. J Inher Metab Dis 1993; 16: 915-916.
25. Samuelsson K, Zetterstrom R. *Ceramides in a patient with lipogranulomatosis (Farber's disease) with chronic course*. Scand J Clin Lab Invest 1971; 27: 393-405.
26. Pavone L, Moser HW, Mollica F, et al. *Farber's lipogranulomatosis: ceramidase deficiency and prolonged survival in three relatives*. Johns Hopkins Med J 1980; 147: 193-196.
27. Barrier H, Gillot F. *La lipogranulomatose de Farber*. Nouv Press Med 1973; 2: 767-770.
28. Di Rocco M, Garibotto G, Rossi GA, et al. *Role of haematological, pulmonary and renal complications in the long-term prognosis of patients with lysinuric protein intolerance*. Eur J Pediatr 1993; 152: 437-440.
29. Parto K, Svedstrom E, Majurin ML, et al. *Pulmonary manifestations in lysinuric protein intolerance*. Chest 1993; 104: 1176-1182.
30. Kerem E, Elstein D, Abrahamov A, et al. *Pulmonary function abnormalities in type I Gaucher disease*. Eur Respir J 1996; 9: 340-345.
31. Santamaria F, Parenti G, Guidi G, et al. *Early detection of lung involvement in lysinuric protein intolerance: role of high-resolution computed tomography and radioisotopic methods*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 731-735.
32. Parto K, Maki J, Pelliniemi LJ, et al. *Abnormal pulmonary macrophages in lysinuric protein intolerance. Ultrastructural, morphometric, and X-ray microanalytic study*. Arch Pathol Lab Med 1994; 118: 536-541.
33. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. *Pulmonary alveolar proteinosis*. N Engl J Med 2003; 349: 2527-2539.

- 34.** Sebastio G, Sperandeo MP, Andria G. *Lysinuric protein intolerance: Reviewing concepts on a multi-system disease.* Am J Med Genet; stampa in corso.
- 35.** Santamaria F, Brancaccio G, Parenti G, et al. *Recurrent fatal pulmonary alveolar proteinosis after heart-lung transplantation in a child with lysinuric protein intolerance.* J Pediatr 2004; 145: 268-272.
- 36.** Parenti G, Sebastio G, Strisciuglio P, et al. *Lysinuric protein intolerance characterized by bone marrow abnormalities and severe clinical course.* J Pediatr 1995; 126: 246-51.
- 37.** Mills CD. *Macrophage arginine metabolism to ornithine/urea or nitric oxide/citrulline: a life or death issue.* Crit Rev Immunol 2001; 21: 399-425.
- 38.** Albina JE, Mills CD, Henry WL, et al. *Regulation of macrophage physiology by L-arginine: role of the oxidative L-arginine deaminase pathway.* J Immunol 1989; 143: 3641-3650.
- 39.** Barilli A, Rotoli BM, Visigalli R, et al. *In Lysinuric Intolerance system  $\gamma$ L activity is defective in monocytes and GM-CSF-differentiated macrophages.* Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 32.
- 40.** Oh J, Baili T, Fukai K, et al. *Positional cloning of a gene for Hermansky-Pudlak syndrome, a disorder of cytoplasmic organelles.* Nat Genet 1996; 14: 300-306.
- 41.** Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, et al. *Hermansky-pudlak syndrome with interstitial pneumonia without mutation of HSP1 gene.* Intern Med 2005; 44: 616-621.
- 42.** Garay SM, Gardella JE, Fazzini EP, et al. *Hermansky-Pudlak syndrome. Pulmonary manifestations of a ceroid storage disorder.* Am J Med 1979; 66: 737-747.
- 43.** Bembi B, Cerini E, Danesino C, et al. *Diagnosis of glycogenesis type II.* Neurology 2008; 71: S4-S11.
- 44.** Kishnani PS, Howell RR. *Pompe disease in infants and children.* J Pediatr 2004; 144: S35-43.
- 45.** Nabatame S, Taniike M, Sakai N, et al. *Sleep disordered breathing in childhood-onset acid maltase deficiency.* Brain Dev 2009; 31: 234-239.
- 46.** Neufeld EF, Muenzer J. *The metabolic and Molecular bases of Inherited Disease*, 8th edn. New York: McGraw-Hill 2001: 3421-3452.
- 47.** Muenzer J. *Mucopolysaccharidoses.* Adv Pediatr 1986; 33: 269-302.
- 48.** Kamin W. *Diagnosis and management of respiratory involvement in Hunter syndrome.* Acta Paediatr Suppl 2008; 97: 57-60.
- 49.** Semenza GL, Pyeritz RE. *Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders.* Medicine 1988; 67: 209-219.
- 50.** Lin HY, Chen MR, Lin CC, et al. *Polysomnographic characteristics in patients with mucopolysaccharidoses.* Pediatr Pulmonol 2010; 45: 1205-1212.
- 51.** Papsin BC, Vellodi A, Bailey CM, et al. *Otologic and laryngologic manifestations of mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation.* Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 118: 30-36.
- 52.** Young ID, Harper PS. *Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases.* Arch Dis Child 1982; 57: 828-836.
- 53.** Santamaria F, Andreucci MV, Parenti G, et al. *Upper airway obstructive disease in mucopolysaccharidoses: polysomnography, computed tomography and nasal endoscopy findings.* J Inherit Metab Dis 2007; 30: 743-749.
- 54.** Bredenkamp JK, Smith ME, Dudley JP, et al. *Otolaryngologic manifestations of mucopolysaccharidoses.* Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101: 472-478.
- 55.** Brody AS, Frush DP, Huda W, et al. *Radiation risk to children from computed tomography.* Pediatrics 2007; 120: 677-682.
- 56.** Ramadan HK, Mackinlay CI, Nicholson AG. *A woman in her mid 30s with a dry cough and breathlessness.* Thorax 2009; 64: 644.
- 57.** Valayannopoulos V, de Blic J, Mahlaoui N, et al. *Laronidase for cardiopulmonary disease in Hurler syndrome 12 years after bone marrow transplantation.* Pediatrics 2010; 126: 1242-1247.
- 58.** Mellies U, Stehling F, Dohna-Schwake C, et al. *Respiratory failure in Pompe disease: treatment with noninvasive ventilation.* Neurology 2005; 64: 1465-1467.
- 59.** Palmeri S, Tarugi P, Sicurelli F, et al. *Lung involvement in Niemann-Pick disease type C1: improvement with bronchoalveolar lavage.* Neurol Sci 2005; 26: 171-173.

- 60.** Nicholson AG, Wells AU, Hooper J, et al. *Successful treatment of endogenous lipoid pneumonia due to Niemann-Pick type B disease with whole-lung lavage.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 128-131.
- 61.** Ceruti M, Rodi G, Stella GM, et al. *Successful whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis secondary to lysinuric intolerance: a case report.* Orphanet J Rare Dis 2007; 2: 14.
- 62.** Victor S, Coultier JBS, Besley GTN, et al. *Niemann-Pick disease: Sixteen-year follow-up of allogeneic bone marrow transplantation in a type B variant.* J Inherit Metab Dis 2003; 26: 775-785.
- 63.** Hsu YS, Hwu WL, Huang SF, et al. *Niemann-Pick disease type C (a cellular cholesterol lipidosis) treated by bone marrow transplantation.* Bone Marrow Transplantation 1999; 24: 103-107.
- 64.** Ziegler RJ, Brown C, Barbon CM, et al. *Pulmonary delivery of recombinant acid sphingomyelinase improves clearance of lysosomal sphingomyelin from the lungs of a murine model of Niemann-Pick disease.* Mol Genet Metab. 2009; 97: 35-42.
- 65.** Altarescu G, Hill S, Wiggs E, et al. *The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with type 3 Gaucher disease.* J Pediatr 2001; 138: 539-547.
- 66.** Zimran A, Elstein D. *Gaucher disease and the clinical experience with substrate reduction therapy.* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2003; 358: 961-966.
- 67.** Marshall J, McEachern KA, Chuang WL, et al. *Improved management of lysosomal glucosylceramide levels in a mouse model of type 1 Gaucher disease using enzyme and substrate reduction therapy.* J Inherit Metab Dis 2010; 33: 281-289.
- 68.** Schiffmann R, Fitzgibbon EJ, Harris C, et al. *Randomized, controlled trial of miglustat in Gaucher's disease type 3.* Ann Neurol 2008; 64: 514-522.
- 69.** Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, et al. *Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease.* Pediatr Res 2009; 66: 329-335.
- 70.** Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, et al. *Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease.* Genet Med 2009; 11: 210-219.
- 71.** Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. *Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I.* N Engl J Med 2001; 344: 182-188.
- 72.** Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, et al. *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study.* J Pediatr 2006; 148: 533-539.
- 73.** Wraith JE. *The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I.* Expert Opin Pharmacother 2005; 6: 489-506.
- 74.** Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. *A phase III/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome).* Genet Med 2006; 8: 465-473.
- 75.** Harmatz P, Yu ZF, Giugliani R, et al. *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase.* J Inherit Metab Dis 2010; 33: 51-60.
- 76.** Lin HY, Chen MR, Chuang CK, et al. *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI-experience in Taiwan.* J Inherit Metab Dis. 2010 Oct 6.
- 77.** Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase).* J Pediatr 2004; 144: 581-588.
- 78.** Hobbs JR, Barret AJ, Chambers D. *Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvements after treatment by bone marrow transplantation.* Lancet 1981; 2: 709-712.
- 79.** Peters C, Steward CG. *Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines.* Bone Marrow Transplant 2003; 31: 229-239.
- 80.** Yeung AH, Cowan MJ, Horn B, et al. *Airway management in children with mucopolysaccharidoses.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 135: 73-79.

Sara De Stefano, Giancarlo Parenti, Silvia Montella, Antonietta Esposito, Angelo Manna, Virginia Mirra, Francesca Santamaria

Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli

# Un caso di ipertransaminasemia e atelettasia polmonare

## *A case of hypertransaminasemia an pulmonary atelectasis*

**Parole chiave:** malattia di Pompe, cardiomegalia, lattante ipototonico, distress respiratorio

**Keywords:** Pompe disease, cardiomegaly, floppy infant, respiratory failure

**Riassunto.** La glicogenosi di tipo II è una rara affezione genetica autosomica recessiva, causata da mutazioni nel gene che codifica per l'enzima lisosomiale  $\alpha$ -glucosidasi acida. La forma classica infantile è caratterizzata dal coinvolgimento cardiaco severo e da exitus in epoche precoci di vita. I sintomi respiratori complicano il decorso della malattia attraverso diversi meccanismi e rappresentano spesso la causa di morte nel primo anno di vita. La terapia enzimatica sostitutiva ha migliorato in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti, modificando la storia naturale della malattia e di conseguenza la severità dei sintomi respiratori. Il riconoscimento precoce dei sintomi e la repentina conferma diagnostica, rimangono gli elementi cruciali per il raggiungimento dei migliori benefici terapeutici per i pazienti, ed è auspicabile che il medico diventi sempre più abile nel riconoscere e diagnosticare precocemente tale malattia al fine di ottimizzare i benefici clinici e funzionali del trattamento.

*Accettato per la pubblicazione il 3 febbraio 2011.*

Corrispondenza: Francesca Santamaria, Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Via Pansini, 5, 80131 Napoli; e-mail: santamar@unina.it

### Introduzione

La malattia di Pompe, nota anche come glicogenosi di tipo II, è una rara affezione genetica autosomica recessiva, appartenente al gruppo delle miopatie da accumulo di glicogeno ed è causata da mutazioni nel gene che codifica per l'enzima lisosomiale  $\alpha$ -glucosidasi acida [1]. Il gene è localizzato sul cromosoma 17q25. Il deficit totale o parziale dell'attività enzimatica ha come risultato l'accumulo di glicogeno all'interno dei lisosomi, con conseguente danno cellulare e tissutale. La malattia è multisistemica perché, nonostante l'accumulo di glicogeno sia più marcato nelle fibre muscolari (muscoli scheletrici, cuore), questo si osserva anche in altri tessuti (fegato) [1].

La forma classica infantile (malattia di Pompe) è caratterizzata dall'assenza pressoché totale dell'attività enzimatica, coinvolgimento cardiaco severo con cardiomegalia e cardiomiopatia, ed exitus

solitamente entro i due anni di vita [2]. Col progredire della malattia, i pazienti non trattati con terapia sostitutiva necessitano di ventilazione assistita e l'insufficienza respiratoria è una causa molto importante di morbilità e mortalità [2]. L'età del decesso dipende dalla velocità di progressione dei sintomi e dall'estensione del coinvolgimento muscolare [2].

Riportiamo il caso di una bambina con malattia di Pompe che ha sviluppato una malattia polmonare severa ad esito infausto.

### Caso clinico

M.E.D., figlia di genitori non consanguinei, nasce a termine da gravidanza normocondotta. All'anamnesi dei primi mesi di vita non emergono eventi degni di nota e i genitori riferiscono regolare accrescimento e benessere.

La piccola giunge a ricovero presso il nostro Dipartimento all'età di sei mesi per ipertransaminasemia riscontrata in seguito a rilievo di epatomegalia. All'esame obiettivo la cute appariva rosea e normoidratata. La piccola era eupnoica e presentava saturazione transcutanea di ossigeno (SaO<sub>2</sub>) in aria ambiente pari a 98-99%. Non era presente tosse. La pressione arteriosa era 100/70 mmHg. All'esame obiettivo emergevano macroglossia e grave ipotonia muscolare generalizzata. La frequenza cardiaca era pari a 150 battiti al minuto con ritmo di galoppo, mentre i polsi periferici erano normosfigmici. All'ascoltazione toracica si riscontrava buona trasmissione dell'aria su tutto l'ambito, senza rumori patologici. L'addome era trattabile e non dolente, senza evidenza di reticolo venoso superficiale. Il fegato appariva palpabile a 4 cm dall'arcata costale, a superficie liscia e di consistenza aumentata. La milza non era palpabile. Peso e lunghezza apparivano nella norma per età, rispettivamente, al 25° e 50° percentile.

## Indagini

La piccola veniva sottoposta ad indagini mirate ad approfondire i seguenti problemi: a) ipotonia muscolare generalizzata; b) epatomegalia; c) tachicardia con ritmo di galoppo. I risultati degli esami di laboratorio sono sintetizzati in *Tabella 1*.

Il tracciato elettrocardiografico evidenziava un tratto P-R corto, con segni di sovraccarico ventricolare sinistro. L'ecocardiogramma rivelava la presenza di dilatazione delle cavità ventricolare e atriale sinistra, con ispessimento del setto e delle pareti del ventricolo sinistro, che presentavano ipocinesia diffusa di grado severo. Pertanto, iniziava una terapia a base di digitale, diuretici e vasodilatatori. Un'ecografia epatobiliare mostrava la presenza di fegato di dimensioni normali per età, con ecostruttura conservata e senza evidenza di lesioni focali. La presentazione clinica (lattante con cardiomegalia, grave ipotonia muscolare generalizzata ed epatomegalia), unita al dato biochimico dell'incremento degli enzimi muscolari (AST,ALT,CK,aldolasi,LDH) e al rilievo di

**Tabella 1** Sintesi dei risultati dei principali esami di laboratorio.

Test	Risultati	Valori normali
Emoglobina g·dl <sup>-1</sup>	12	9-14
Globuli bianchi 103 cells·μL <sup>-1</sup>	7,24	6-17,5
Piastrine 103 cells·μL <sup>-1</sup>	277	150-400
VES mm·h	10	<20
Proteina C reattiva mg·dl <sup>-1</sup>	0,3	<0,5
ALT U·L <sup>-1</sup>	315	<46
AST U·L <sup>-1</sup>	444	<75
Proteine totali g·dl <sup>-1</sup>	6,8	4,2-7,4
Albumina g·dl <sup>-1</sup>	3,6	2,8-5
Biliribina totale mg·dl <sup>-1</sup>	0,38	0,2-1,1
Fosfatasi alcalina U·L <sup>-1</sup>	428	<462
g-glutamyl-transferasi U·L <sup>-1</sup>	13	5-36
Lattico deidrogenasi U·L <sup>-1</sup>	3.925	408-1.018
Creatin-kinasi U·L <sup>-1</sup>	1.373	<396
Aldolasi U·L <sup>-1</sup>	26,6	<7,6
Colinesterasi U·L <sup>-1</sup>	9.631	5.400-13.200
Tempo di protrombina (%)	107	70-130
Test del sudore sodio (μEq/lit)	28	<60
cloro (mEq/lit)	26	<60
Sierologia per virus epatotropi maggiori e minori	Negativa	Negativa

cardiomiopatia dilatativa di grado severo, indirizzavano il sospetto diagnostico verso la glicogenosi di tipo II. La riduzione dei livelli di attività dell'enzima lisosomiale  $\alpha$ -glucosidasi acida dosato nei fibroblasti messi in coltura (1,6 nmol/mg/h; valori normali  $64,4 \pm 22,9$ ), e l'analisi genetica che evidenziava una mutazione in omozigosi (C1124G>T/C1124G>T), confermava la diagnosi di malattia di Pompe.

Nei successivi quattro mesi il decorso clinico era caratterizzato da infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori e inferiori (che richiedevano frequente ricorso ad antibiotico-terapia), complicate dall'insorgenza progressiva di dispnea e tachipnea. Una radiografia standard del torace eseguita all'età di otto mesi evidenziava iperdistensione diffusa ed importante cardiomegalia, in assenza di addensamenti parenchimali (Figura 1). Per la persistenza di segni e sintomi respiratori, veniva eseguita una tomografia computerizzata ad alta risoluzione del polmone che confermava la presenza di notevole aumento volumetrico dell'immagine cardiaca con effetto compressivo sull'esofago e sul bronco principale di sinistra ed evidenziava altresì atelettasia massiva dell'intero polmone sinistro che presentava segni di *air trapping* intraparenchimale (Figura 2). Nelle settimane successive per la persistente desaturazione in aria ambiente ( $SaO_2 < 90\%$ ) si rendeva necessario iniziare terapia di supporto con ossigeno ed avviare un programma quotidiano di fisioterapia respiratoria associato ad aspirazione delle secrezioni delle vie aeree.

A dieci mesi a seguito di un ulteriore episodio di infezione batterica delle vie aeree inferiori,



**Figura 2** Tomografia computerizzata ad alta risoluzione del polmone, con evidenza di aumento volumetrico dell'immagine cardiaca per ipertrofia ventricolare sinistra ed atelettasia massiva del polmone sinistro con segni di *air trapping* intraparenchimale.

insorgeva insufficienza respiratoria acuta con grave ipossiemia ed ipercapnia persistente ( $PaO_2$  36 mmHg;  $PaCO_2$  68 mmHg) che richiedeva, il trasferimento presso la Terapia Intensiva Pediatrica dove nonostante il supporto ventilatorio meccanico, e il trattamento intensivo le condizioni della piccola peggioravano progressivamente fino all'exitus.

### Discussione

Nella glicogenosi di tipo II, in base all'età d'esordio, si riconoscono tre forme di malattia:

- 1) la forma classica, più grave, in cui la severa ipotonia muscolare generalizzata ("floppy baby") e il coinvolgimento cardiaco rappresentano le principali manifestazioni cliniche, evidenti in genere subito dopo la nascita, con prognosi infausta per decesso entro il primo anno di vita [3-4];
  - 2) la forma non classica, con esordio tra il primo e il secondo anno di vita, caratterizzata da una prognosi variabile e in cui i pazienti manifestano infezioni respiratorie ricorrenti;
  - 3) la forma a esordio tardivo, che può manifestarsi a qualsiasi età dopo il primo anno di vita ed è caratterizzata da miopatia a lenta progressione, in assenza di coinvolgimento cardiaco, e da esiti meno sfavorevoli di quelli della forma classica [2].
- Il coinvolgimento dell'apparato respiratorio è molto comune in tutti i tipi di glicogenosi. Esso è da considerarsi secondario alla grave ipotonia di tutti i muscoli scheletrici associati alla respirazione (diaframma, muscoli intercostali, muscoli accessori)



**Figura 1** Radiografia standard del torace con evidenza di iperdistensione diffusa ed importante cardiomegalia, in assenza di addensamenti polmonari.

ed alla conseguente incapacità a generare normali livelli di pressione e di flusso nelle vie aeree durante l'inspirazione e l'espirazione [5-7]. L'insufficienza muscolare è responsabile anche di ridotta capacità a tossire e di inefficace *clearance* delle secrezioni bronchiali, fenomeni questi che predispongono allo sviluppo di polmoniti ricorrenti [6-7] e, con meccanismi differenti quali ad esempio l'aspirazione di secrezioni infette e/o di materiale alimentare nelle vie aeree, allo sviluppo di lesioni intrinseche del parenchima polmonare (atelettasie, bronchiectasie). Un recente studio condotto su tredici bambini con malattia di Pompe ha sottolineato il ruolo della videofluoroscopia nell'individuare i difetti della deglutizione, confermando che fenomeni aspirativi nelle vie aeree sono presenti nella maggior parte dei soggetti studiati (77%) [8].

Tutto ciò spiega l'instaurarsi progressivo di insufficienza respiratoria anche severa, che, infine, rappresenta la causa principale di morbilità e mortalità nei pazienti affetti [8-9] (Figura 3). L'insorgenza dei sintomi respiratori è molto precoce (in media 4 mesi), così come precoce può essere il ricorso al supporto ventilatorio (5,9 mesi) e l'età di decesso (8,7 mesi) [3].

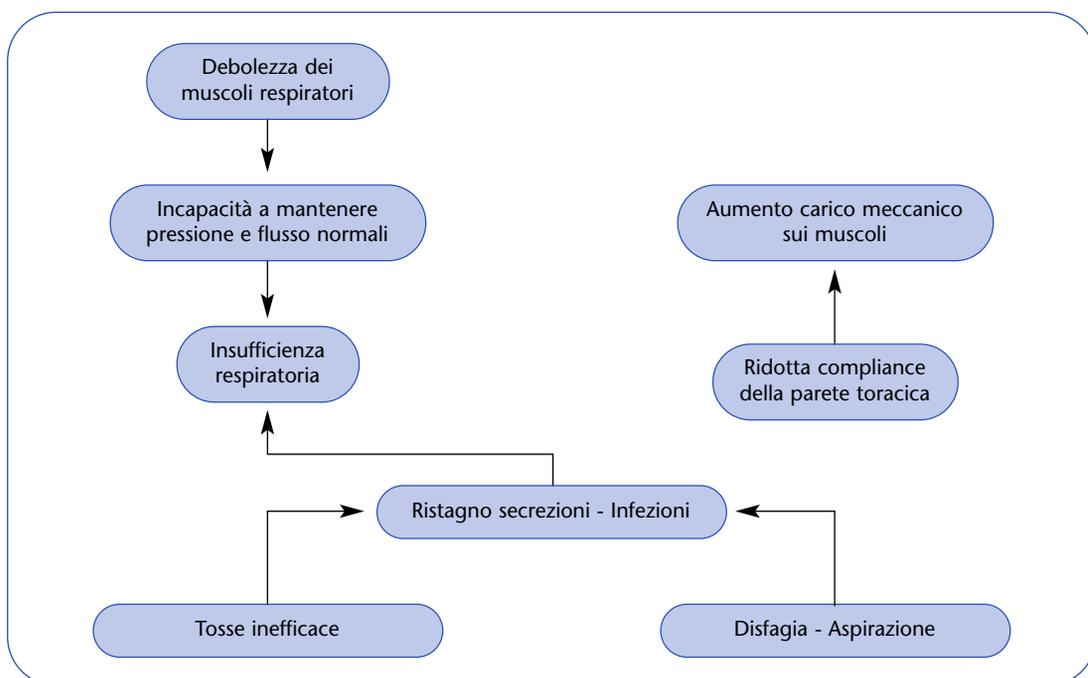
Nella nostra paziente il decorso clinico della malattia di base ed inoltre l'andamento dei sintomi e segni respiratori è in accordo con quanto riportato

dalla letteratura. Segnaliamo, che in questo caso il collasso del polmone sinistro, dovuto alla compressione del bronco principale a causa della imponente cardiomegalia, è stato verosimilmente l'evento respiratorio più importante che ha aggravato la già presente insufficienza muscolare del diaframma e degli altri muscoli respiratori.

All'epoca in cui la piccola è stata assistita presso in nostro Dipartimento, la terapia enzimatica con  $\alpha$ -glucosidasi era ancora in fase sperimentale, e per questo motivo, oltre che per la rapidità del decorso clinico, la piccola non fu posta in trattamento sostitutivo. Numerosi studi hanno peraltro dimostrato che il trattamento enzimatico sostitutivo precoce si associa a miglioramento clinico significativo [10-13]. In particolare, è stato riportato che i pazienti trattati hanno minor rischio di essere sottoposti a ventilazione assistita, con una sopravvivenza a 18 mesi pari al 100% rispetto all'epoca pre-trattamento [10]. Inoltre, i pazienti trattati continuano a beneficiare degli effetti della terapia a lungo termine anche all'età di 36 mesi [11].

## Conclusioni

La malattia di Pompe è un disordine multisistemico, la cui gestione deve essere affidata a un team multidisciplinare di specialisti costituito oltre che dai pediatri esperti in errori congeniti



**Figura 3** Principali aspetti della malattia respiratoria in corso di malattia di Pompe.

del metabolismo, da pneumologi, cardiologi, radiologi e da fisioterapisti respiratori. I sintomi respiratori complicano il decorso della malattia attraverso diversi meccanismi (ipotonia muscolare generalizzata, fenomeni aspirativi nelle vie aeree, sviluppo di atelettasie polmonari) e rappresentano spesso la causa dell'exitus nel primo anno di vita. La terapia enzimatica sostitutiva (disponibile dal 2006 anche in Italia) ha migliorato in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti, modificando la storia naturale della malattia e di conseguenza la severità dei sintomi respiratori. Il riconoscimento precoce dei sintomi e la repentina conferma diagnostica di malattia di Pompe,

rimangono gli elementi cruciali per il raggiungimento dei migliori benefici terapeutici per i pazienti, ed è auspicabile che il medico diventi sempre più abile nel riconoscere e diagnosticare precocemente tale malattia al fine di ottimizzare i benefici clinici e funzionali del trattamento.

#### Ringraziamenti

Gli autori ringraziano la dottoressa Mirella Filocamo del Modulo Dipartimentale di Diagnosi Pre-Postnatale di Malattie Metaboliche dell'Istituto Gaslini di Genova, che ha eseguito lo studio dell'attività enzimatica dell' $\alpha$ -glucosidasi acida su fibroblasti in coltura e l'analisi genetica mediante amplificazione del DNA.

#### Bibliografia

1. Hirschhorn R. *Glycogen Storage Disease Type II: Acid-Glucosidase (Acid Maltase) Deficiency*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease* 7th ed. McGraw-Hill: New-York, 1995: 2443-2464.
2. Bembi B, Cerini E, Danesino C, et al. *Diagnosis of glycogenesis type II*. *Neurology* 2008; 71: S4-S11.
3. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, et al. *A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease*. *J Pediatr* 2006; 148: 671-676.
4. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, et al. *The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature*. *Pediatrics* 2003; 112: 332-340.
5. Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, et al. *Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease*. *Eur Respir J*. 2005; 26: 1024-1031.
6. Kishnani PS, Howell RR. *Pompe disease in infants and children*. *J Pediatr* 2004; 144: S35-S43.
7. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. *Pompe disease diagnosis and management guideline*. *Genet Med* 2006; 8: 267-288.
8. Jones HN, Muller CW, Lin M, et al. *Oropharyngeal Dysphagia in Infants and Children with Infantile Pompe Disease*. *Dysphagia* 2010; 25: 277-283.
9. Marsden D. *Infantile onset Pompe disease: a report of physician narratives from an epidemiologic study*. *Genet Med* 2005; 7: 147-150.
10. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. *Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease*. *Neurology* 2007; 68: 99-109.
11. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, et al. *Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease*. *Pediatr Res* 2009; 66: 329-335.
12. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, et al. *Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease*. *Genet Med* 2009; 11: 210-219.
13. Van den Hout JM, Kamphoven JH, Winkel LP, et al. *Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk*. *Pediatrics* 2004; 113: e448-e457.

# Congressi

## Congresses

### APRILE 2011

#### **PneumoTrieste 2011**

Trieste 4-6 aprile 2011  
Segreteria organizzativa:  
Centro Italiano Congressi C.I.C. - Roma  
Tel. 06.8412673  
Fax 06.8412687  
E-mail [segreteria@pneumotrieste.org](mailto:segreteria@pneumotrieste.org)

#### **Incontri pneumologici**

Scanno (AQ) 7-10 aprile 2011  
Segreteria organizzativa:  
FASI srl - Roma  
Tel. 06.97605610  
Fax 06.97605650  
E-mail [info@fasiweb.com](mailto:info@fasiweb.com)

#### **Insubria pneumologica 2011: aggiornamenti in asma bronchiale e BPCO**

Varese 13-14 aprile 2011  
Segreteria organizzativa:  
iDea congress srl - Roma  
Tel. 06.36381573  
Fax 06.36307682  
E-mail [info@ideacpa.com](mailto:info@ideacpa.com)

#### **Sfide verso il futuro. Prospettive nella condotta medico-chirurgica delle Neoplasie toraciche**

Rionero in Vulture (PZ) 15-16 aprile 2011  
Segreteria scientifica:  
Società italiana di chirurgia toracica  
E-mail [direzione.scientifica@crob.it](mailto:direzione.scientifica@crob.it)

### MAGGIO 2011

#### **Il management delle patologie respiratorie: dall'ambito sperimentale alle certezze cliniche**

Sant'Alessio Siculo (ME) 20-21 maggio 2011  
Segreteria organizzativa:  
iDea congress srl - Roma  
Tel. 06.36381573  
Fax 06.36307682  
E-mail [info@ideacpa.com](mailto:info@ideacpa.com)

#### **L'insufficienza respiratoria dall'ospedale al territorio**

Siracusa 27-28 maggio 2011  
Segreteria organizzativa:  
ZEROTRE Organizzazione Convegni & Eventi -  
Caltanissetta  
Tel. 0934.552538  
Fax 0934.552538  
E-mail [staff@zerotre-adv.it](mailto:staff@zerotre-adv.it)

### GIUGNO 2011

#### **XV Congresso Nazionale della SIMRI Società italiana delle malattie respiratorie infantili**

Catania 16-18 giugno 2011  
Segreteria organizzativa:  
iDea congress srl - Roma  
Tel. 06.36381573  
Fax 06.36307682  
E-mail [info@ideacpa.com](mailto:info@ideacpa.com)

La Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) considera molto importante e qualificante la partecipazione di giovani pediatri italiani all'"European Examination Hermes" che si terrà ad Amsterdam durante il congresso annuale della European Respiratory Society (ERS).

Per tale motivo finanzia l'iscrizione di dieci pediatri di età non superiore a 40 anni, compiuti nel corso del presente anno solare, iscritti sia all'ERS sia alla SIMRI, con un contributo di 350,00 euro. I candidati interessati dovranno inviare una domanda via e-mail entro il 31 maggio 2011, indirizzata a: Presidente della SIMRI prof. Giovanni A. Rossi ([giovannirossi@ospedale-gaslini.ge.it](mailto:giovannirossi@ospedale-gaslini.ge.it)); Tesoriere dott. Luigi Terracciano ([terrycom@hotmail.it](mailto:terrycom@hotmail.it)).

Alla domanda contenente i propri dati anagrafici e recapiti, andranno allegati: Un Curriculum Vitae contenente il voto di laurea e la specializzazione; Un attestato d'iscrizione all'ERS con il numero di iscrizione; Una autocertificazione di iscrizione alla SIMRI; Una attestazione ufficiale di una buona conoscenza della lingua inglese.



**ERS**

EUROPEAN  
RESPIRATORY  
SOCIETY

every breath counts

# **PAEDIATRIC HERMES**

**Inaugural European  
examination  
in paediatric  
respiratory medicine**



Harmonised Education in  
Respiratory Medicine for  
European Specialists

**Saturday, September 24, 2011**

**ERS Annual Congress, Amsterdam**





**The first European examination in paediatric respiratory medicine will be on Saturday, September 24, 2011 during the Annual ERS Congress in Amsterdam, Netherlands**

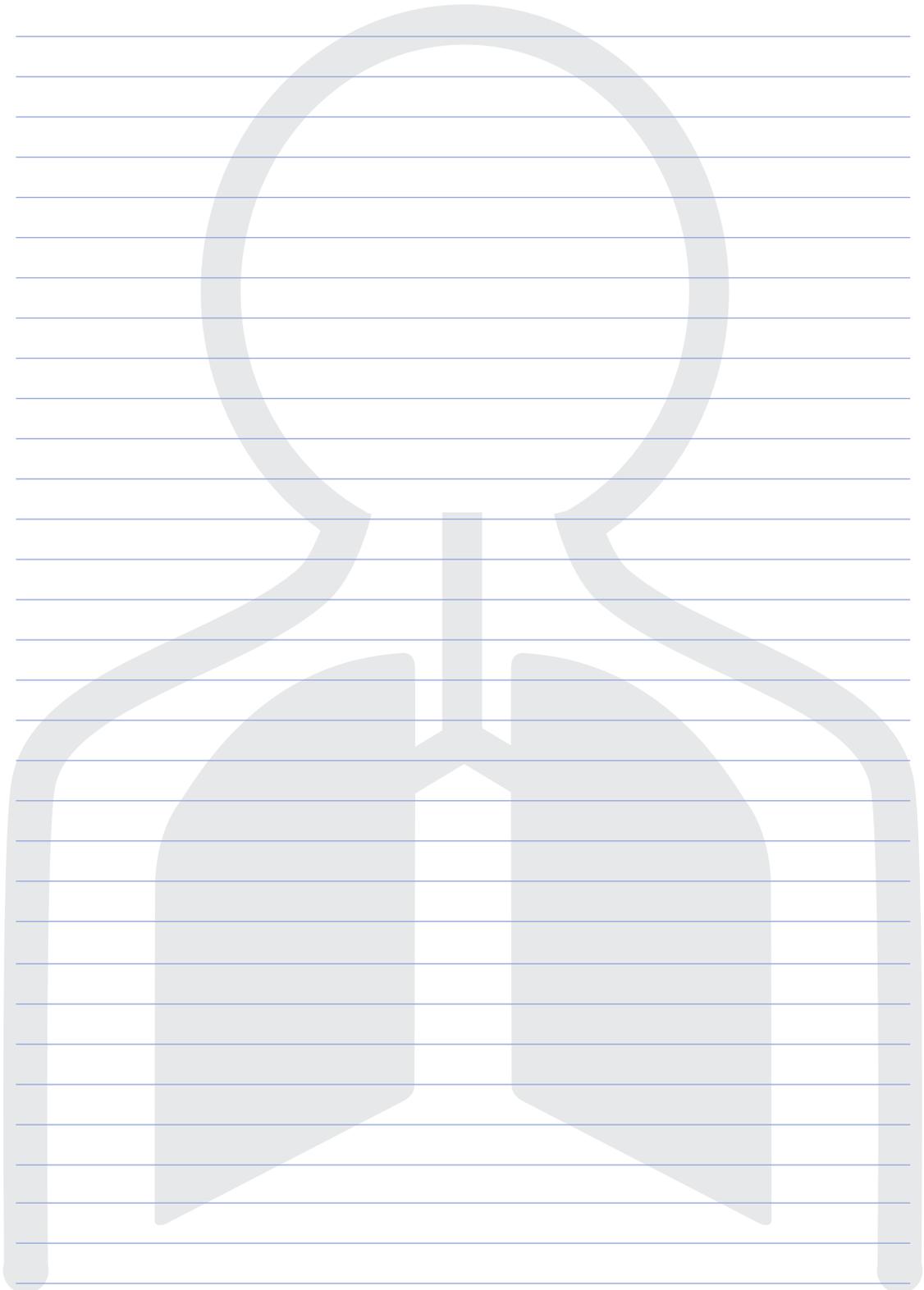
**Characteristics of the examination:**

- ◆ Knowledge-based
- ◆ 90 Multiple-Choice Questions
- ◆ English only
- ◆ Duration: 3 hours
- ◆ Blueprint based on the Paediatric HERMES syllabus published in 2009
- ◆ Reserved to ERS members only
- ◆ Examination fees:
  - European Diploma €350.–
  - In-Training Assessment €175.–
  - Self-Assessment €175.–
- ◆ Registration deadline: June 15, 2011
- ◆ More information, sample questions and online registration at: <http://hermes.ersnet.org>

**European diploma:** reserved to qualified physicians

**In-training assessment:** reserved to trainees who wish to assess their level of knowledge

**Self-assessment:** open to all medical practitioners who wish to test their knowledge against the gold standard



# Articoli del prossimo numero

## Forthcoming articles

### Stili di vita e patologia respiratoria: fattori di rischio e prevenzione

- 1** Guadagnare salute: un progetto del Ministero della salute  
*"Guadagnare salute": a project of the Ministry of Health*  
Daniela Galeone, et al.
- 2** Effetti del fumo materno in gravidanza e gli interventi efficaci per limitarlo: cosa c'è di evidence based?  
*Effects of maternal smoking during pregnancy and effective interventions to limit it: evidence based information*  
Michela Silvestri, et al.
- 3** Inquinamento e attività fisica all'aperto  
*Air pollution and outdoor physical activity*  
Stefania La Grutta, et al.
- 4** L'attività agonistica nelle patologie respiratorie croniche: si può fare e come?  
*Competitive sport in chronic respiratory diseases: is it possible and how?*  
Giancarlo Tancredi, et al.
- 5** Alimentazione, obesità e patologia respiratoria  
*Nutrition, obesity and respiratory diseases*  
Naire Sansotta, Alessandra Coghi, Diego Peroni, et al.
- 6** Andare in piscina è fattore di rischio per una patologia respiratoria?  
*Attending the pool is a risk factor for respiratory diseases?*  
Luigi Terraciano, et al.
- 7** I progetti di promozione dell'attività fisica per il bambino di Federasma  
*Federasma's projects to encourage physical activity in childhood*  
Sandra Frateiacci, et al.
- 8** Come dirlo... le schede per i bambini, i genitori, i pediatri  
*How to say this... Cards for children, parents, pediatricians*  
Stefania La Grutta, Giancarlo Tancredi, Attilio Turchetta, et al.