



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 13, n. 49

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

Casi clinici per imparare

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

Un caso di tosse cronica <

...Non sempre asma... <

Tattamento mucolitico e fibrinolitico combinato
nella bronchite plastica <

Un caso "atipico" di wheezing acuto <

Un caso di asma difficile: ruolo dell'educazione
terapeutica nella strategia di trattamento <

Mycoplasma pneumoniae: dalla polmonite atipica
primaria alle complicanze extrapolmonari <

Polmonite eosinofila cronica:
descrizione di un caso pediatrico <

Una falsa asma difficile. <
Descrizione di un caso di stenosi tracheale
da carcinoma mucoepidermoide

INDICE**SUMMARY**

Editoriale	3
<i>View point</i>	
Un caso di tosse cronica	5
<i>A case of chronic cough</i>	
<i>G. Abbati, C. Calogero, G. Fenu, C. Caparrelli, C. Beltrami, R. Lo Piccolo, A. Messineo, R. Baggi, L. Mirabile, E. Lombardi</i>	
...Non sempre asma...	9
<i>...Not always asthma...</i>	
<i>M. Cerasa, N. Consilvio, A. Scaparrotta, A. Cingolani, M. Attanasi, S. Di Pillo, F. Chiarelli</i>	
Trattamento mucolitico e fibrinolitico combinato nella bronchite plastica	15
<i>Combined mucolytic and fibrinolytic treatment in plastic bronchitis</i>	
<i>M. Colaneri, A. Quarti, M. Pozzi, I. Carloni, F.M. de Benedictis</i>	
Un caso "atipico" di wheezing acuto	19
<i>A case of "atypical" acute wheezing</i>	
<i>P. Comberciati, F. Mazzei, A. Boner, D.G. Peroni</i>	
Un caso di asma difficile: ruolo dell'educazione terapeutica nella strategia di trattamento	23
<i>A case of difficult asthma: the role of therapeutic education in its treatment strategy</i>	
<i>G. Ferrante, R. Antona, V. Malizia, L. Montalbano, S. La Grutta</i>	
Mycoplasma pneumoniae: dalla polmonite atipica primaria alle complicanze extrapulmonari	29
<i>Mycoplasma pneumoniae: from primary atypical pneumonia to extrapulmonary complications</i>	
<i>S. Leonardi, A. Castro, C. Franzonello, A. Gennaro, A. Lanzafame, A. Praticò, M. La Rosa</i>	
Polmonite eosinofila cronica: descrizione di un caso pediatrico	37
<i>Chronic pulmonary eosinophilia: description of a pediatric case</i>	
<i>A. Licari, A. Marseglia, E. Labò, M.C. Leoni, D. Caimmi S. Caimmi, G.L. Marseglia</i>	
Una falsa asma difficile. Descrizione di un caso di stenosi tracheale da carcinoma mucoepidermoide	42
<i>A false difficult asthma. Report of a case of tracheal stenosis from a mucoepidermoid carcinoma</i>	
<i>A. Naclerio, F. Antonelli, P. Cavaliere, L. Masini, E. Melillo, M. Petagna, C. Orlando, R. Kosova, F. Esposito</i>	
Conferenze e meeting	48
<i>Conference and meeting</i>	
Articoli del prossimo numero	56
<i>Forthcoming articles</i>	

Pneumologia Pediatria

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

Volume 13, n. 49 - Marzo 2013

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

Francesca Santamaria (Napoli)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria scientifica

Francesco Paolo Rossi (Roma)

Comitato editoriale

Eugenio Baraldi (Padova)

Angelo Barbatto (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Benevento)

Attilio Boner (Verona)

Fabio Cardinale (Bari)

Fernando Maria de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Ahmad Kantar (Bergamo)

Mario La Rosa (Catania)

Fabio Midulla (Roma)

Giorgio Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Marcello Verini (Chieti)

Gruppo Allergologia

coord. Gianluigi Marseglia (Pavia)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno

coord. Luigi Nespoli (Varese)

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 2013 by Primula Multimedia

Finito di stampare nel mese di aprile 2013

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**

Cari colleghi ed amici,
di tanto in tanto la nostra rivista, "Pneumologia Pediatrica" giunta ormai al tredicesimo anno di vita, esce con un numero dedicato esclusivamente ai casi clinici. E questo avviene con un intento preciso. Riteniamo infatti che sia utile, dopo una serie di numeri dedicati alle evidenze scientifiche consolidate ed alle novità in campo diagnostico, epidemiologico e terapeutico, rendere concreta, mediante l'esposizione di casi clinici reali, l'integrazione nella pratica clinica di quanto presentato.

Questo è uno di quei numeri. Ben otto casi clinici che offrono uno spaccato delle difficoltà diagnostiche e terapeutiche della nostra affascinante disciplina. Seguendo il percorso di questi otto pazienti ed il lavoro dei gruppi impegnati nella loro gestione è possibile richiamare alla mente nozioni ed esperienze che nella descrizione rigorosa e viva della vita reale ci possono aiutare nell'approccio alle nostre casistiche, sempre ricche di insidie.

La tipologia dei casi descritti varia dalle alterazioni anatomiche congenite, ai quadri disfunzionali, alle presentazioni insolite di malattie note come la fibrosi cistica o le polmoniti da *Mycoplasma*, fino ai quadri clinici di maggiore rarità e drammaticità come quelli neoplastici o relativi alla bronchite plastica.

Un caso di polmonite eosinofila e un interessante applicazione degli aspetti educazionali per il controllo di un'asma altrimenti "difficile" completano la nostra rassegna.

Spero condividerete l'impostazione che sta alla base di questo numero e possiate tutti, come noi abbiamo fatto in anteprima, aggiungere questi casi clinici così ben descritti al repertorio di quelli vissuti personalmente, per affinare il nostro bagaglio diagnostico e terapeutico.

Buona lettura e, se ancora non l'avete fatto, annotate la data del nostro XVII Congresso Nazionale SIMRI a Bolzano il 19-21 settembre 2013.

Luigi Terracciano
terrycom1957@gmail.com



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 digitale, 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

Giulia Abbati¹, Claudia Calogero¹, Grazia Fenu¹, Chiara Caparelli¹, Cristina Beltrami¹, Roberto Lo Piccolo², Antonio Messineo², Roberto Baggi³, Lorenzo Mirabile³, Enrico Lombardi¹

¹ Struttura Operativa Dipartimentale Semplice di Broncopneumologia, Dipartimento Attività Integrate Pediatria Internistica; ² Dipartimento Attività Integrate di Chirurgia Pediatrica;

³ Servizio di Endoscopia Respiratoria, Struttura Operativa Dipartimentale Complessa di Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Anna Meyer", Firenze

Un caso di tosse cronica

A case of chronic cough

Parole chiave: tosse cronica, acalasia esofagea, spirometria

Keywords: *chronic cough, esophageal achalasia, spirometry*

Riassunto. Una ragazza di 16 anni giungeva alla nostra attenzione per storia di tosse cronica persistente, quasi unicamente notturna, non accompagnata da altri segni o sintomi respiratori rilevanti. La ragazza presentava vomito e rigurgito frequente, la madre riferiva di aver trovato pezzi di cibo non digerito sul cuscino al mattino. Prima di giungere alla nostra struttura, la ragazza aveva eseguito una terapia anti-asma e una terapia anti-reflusso gastro-esofageo, che non avevano portato risultati. Una radiografia del torace era risultata nella norma. L'esame obiettivo respiratorio era normale. La spirometria di base mostrava decapitazione della porzione espiratoria della curva flusso-volume. Quest'alterazione ha posto il sospetto di una compressione *ab estrinseco* delle vie aeree centrali ed ha indicato l'esecuzione di una broncoscopia con broncoscopio flessibile, che ha messo in evidenza un lume tracheale ovalizzato per tutta la sua lunghezza, con schiacciamento della trachea in senso postero-anteriore. Durante la stessa seduta anestesiológica è stata perciò eseguita anche un'esofago-gastro-duodenoscopia, che ha mostrato la presenza di ingesti alimentari e saliva in esofago, un lume esofageo estremamente dilatato e *cardias* ipertonico, non facilmente superabile dallo strumento. Un esofagogramma con contrasto confermava un quadro caratteristico per acalasia, con difficoltà alla progressione del mezzo di contrasto e suo accumulo nel corpo esofageo, megaesofago ed estremità distale stenotica.

Accettato per la pubblicazione il 19 marzo 2013.

Corrispondenza: Enrico Lombardi, Struttura Operativa Dipartimentale Semplice di Broncopneumologia, Dipartimento Attività Integrate Pediatria Internistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Anna Meyer", Viale Pieraccini 24, 50139, Firenze; e-mail: e.lombardi@meyer.it

Caso clinico

Una ragazza di 16 anni giungeva alla nostra attenzione per storia di tosse cronica persistente. All'anamnesi emergeva: non esposizione a fumo passivo o attivo, non familiarità per asma o atopia, ma storia familiare positiva per reflusso gastro-esofageo. L'anamnesi fisiologica era nella norma, in particolare normale decorso neonatale e normali sviluppo e crescita. La paziente non riferiva difficoltà alimentari o disturbi del sonno. Non erano mai state eseguite prove allergologiche, non aveva storia di dermatite atopica o di rinite; non riferiva segni o sintomi da sforzo. All'anamnesi patologica non erano riferite patologie pregresse degne di nota. La tosse si presentava prevalentemente durante le ore notturne, non accompagnata da altri sintomi

respiratori, quali dispnea a riposo o da sforzo, senso di costrizione toracica, dolore retro-sternale o sibili. Si associavano però sintomi quali vomito e rigurgito frequenti e la madre riferiva di aver trovato residui alimentari non digeriti sul cuscino al mattino. Non era presente piroisi epigastrica o retro-sternale.

La ragazza aveva eseguito in altra sede una radiografia del torace, che era risultata nella norma. Per il persistere dei sintomi era stata anche sottoposta ad una terapia *ex-juvantibus* per reflusso gastro-esofageo e ad una terapia con cortisonici inalatori nel sospetto di asma senza alcun miglioramento evidente. All'esame obiettivo la paziente non presentava segni rilevanti eccetto un indice di massa

corporea (*Body Mass Index*) di 17,1 kg/m², al di sotto del limite inferiore di normalità.

Presso il nostro centro è stata effettuata una spirometria di base che mostrava una curva flusso-volume con decapitazione della componente espiratoria (*Figura 1*).

Gli indici spirometrici risultavano ridotti (capacità vitale forzata (FVC) 2,98 L, Z-score: -1,7; volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV₁) 2,50 L, Z-score: -2,1; flusso espiratorio forzato fra il 25% e il 75% della FVC (FEF_{25-75%}) 2,34 L/s; Z-score: -2,0), con normale rapporto FEV₁/FVC (0,84, Z-score: -0,9). Nel sospetto di una compressione *ab estrinseco* delle vie aeree è stata eseguita una broncoscopia con broncoscopio flessibile con riscontro di un lume tracheale di aspetto ovalizzato per tutta la sua lunghezza, per schiacciamento in senso postero-anteriore e compressione della *pars membranacea* (*Figura 2*).

Non sono state evidenziate altre alterazioni, ma si confermava la presenza di una compressione tracheale *ab estrinseco*. Durante la stessa seduta anestesiológica è stata perciò eseguita anche esofago-gastro-duodenoscopia che mostrava la presenza di ingesti alimentari e saliva in esofago, un lume esofageo estremamente dilatato e *cardias* ipertonico, serrato, non facilmente superabile dallo strumento se non con un tipico scatto (*Figura 3*).

L'esofagogramma con contrasto ha poi confermato un quadro caratteristico di acalasia esofagea, con difficoltà alla progressione del mezzo di contrasto e suo accumulo nel corpo esofageo, megae-sofago ed estremità distale stenotica.

La paziente è stata in seguito sottoposta a dilatazione pneumatica mediante dilatatori a palloncino ottenendo un miglioramento degli indici spirometrici (FVC: 3,26 L, FEV₁: 2,95 L, FEV₁/FVC: 90%, FEF_{25-75%}: 2,97 L/s) nonostante la curva flusso-volume mantenesse una certa decapitazione della componente espiratoria. La ragazza è stata poi seguita tramite *follow-up* endoscopico e l'esofago-gastro-duodenoscopia, eseguita a due anni di distanza dall'ultima dilatazione, ha mostrato un esofago aumentato di calibro, ma senza altre alterazioni.

Discussione

La tosse viene riportata come uno dei motivi più frequenti di richiesta di una visita broncopneumologica. Una tosse che sia presente da almeno otto settimane può essere definita cronica negli adulti.

Nei bambini la definizione varia da una durata di tre settimane [1] a dodici settimane. La tosse cronica è una manifestazione comune in età pediatrica e può essere necessario un approfondimento diagnostico clinico e strumentale per riuscire ad identificarne la causa, data la complessità della diagnosi differenziale.

L'acalasia esofagea è un disturbo motorio che interessa il corpo esofageo distale e lo sfintere esofageo inferiore (SEI) e fa parte dei disordini con attività contrattile esagerata e non coordinata. L'acalasia, dal greco *α-χάλασις* "incapacità di rilassarsi", è una patologia contraddistinta dal fatto che il SEI non è in grado di rilassarsi completamente

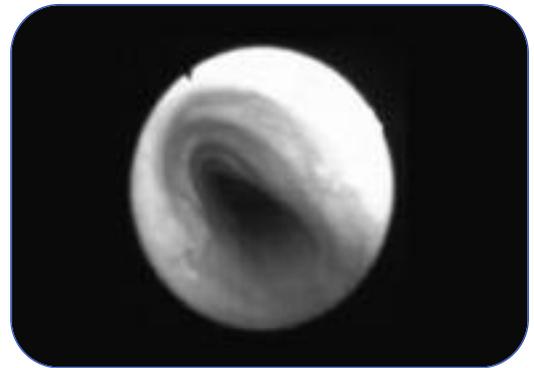


Figura 2 Lume tracheale di aspetto ovalizzato per schiacciamento in senso postero-anteriore e compressione della *pars membranacea*.

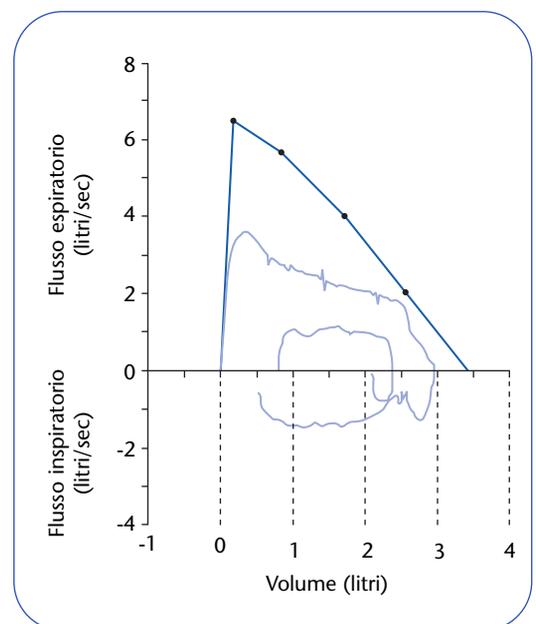


Figura 1 Curva flusso-volume con decapitazione della componente espiratoria.

con la deglutizione e la porzione tubulare dell'esofago non riesce a creare onde peristaltiche adeguate a permettere la prosecuzione del bolo alimentare.

Ad eccezione della forma secondaria ad una infezione da *Trypanosoma cruzi* (malattia di Chagas), le cause di acalasia sono ancora in gran parte sconosciute, per cui si parla di acalasia idiopatica [2]. L'acalasia è una patologia rara, che interessa un'ampia fascia d'età ma ha una maggiore prevalenza tra i 30 e i 60 anni. L'incidenza dell'acalasia in età pediatrica nei bambini è da 0,4 a 1,1 su 100.000 e la prevalenza è da 7,9 a 12,6 su 100.000 [3-5]. Meno del 5% dei pazienti sintomatici ha un'età inferiore ai 15 anni.

Il sintomo più caratteristico è la disfagia, che è presente in oltre il 90% dei pazienti; quasi sempre la difficoltà alla deglutizione si presenta sia per i solidi che per i liquidi e l'intensità del sintomo è variabile, di solito progressiva. La sensazione è spesso quella che il bolo alimentare si arresta a livello retro-sternale per cui il paziente cerca di facilitare la sua progressione con un aumento dello sforzo impiegato nella deglutizione effettuando talvolta specifiche manovre. Un altro sintomo molto frequente è il rigurgito di cibo non digerito o parzialmente digerito, solitamente post-prandiale, facilitato dalla posizione supina. Il rigurgito di materiale esofageo con conseguente aspirazione e la compressione da parte dell'esofago dilatato possono essere responsabili di complicanze a carico dell'apparato respiratorio quali tosse, polmonite *ab ingestis* o, più raramente, bronchiectasie ed ascessi polmonari. Alcuni pazienti riferiscono dolore toracico, tipicamente retro-sternale e, con il passare del tempo, perdita di peso con conseguente arresto della crescita, nel bambino piccolo.

I sintomi dell'acalasia possono mimare patologie comuni nei bambini e negli adolescenti e quindi ritardare la diagnosi. Uno studio monocentrico brasiliano, retrospettivo per un periodo di 12 anni, conclude che l'acalasia è una patologia sotto-diagnosticata: in alcuni pazienti era stata etichettata come anoressia nervosa, in altri era stato prima effettuato un trattamento per reflusso gastro-esofageo e asma come nel nostro caso [6]. In Letteratura esistono diversi casi di ritardata diagnosi a causa di una presentazione atipica, con sintomi respiratori associati a quelli gastrointestinali [7-9]. Seppur l'acalasia è una patologia rara, è allo stesso tempo scarsamente sospettata.

Un'anamnesi mirata e completa, seguita da un attento esame obiettivo può già porre il sospetto clinico. Lo studio della funzionalità polmonare, gli esami di laboratorio, radiologici e endoscopici permettono la definizione diagnostica. In particolare, nella nostra paziente le prove spirometriche si sono dimostrate di fondamentale importanza per guidare il successivo iter diagnostico.

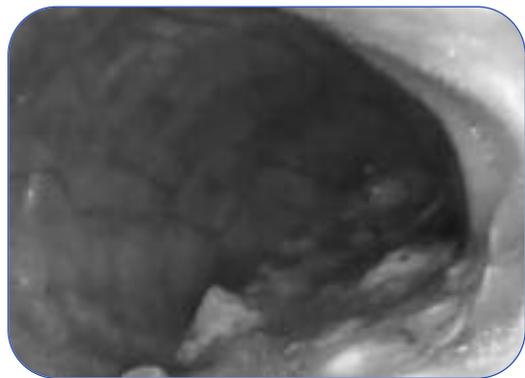


Figura 3 Ingesti alimentari e saliva in esofago, il lume esofageo è estremamente dilatato.

1. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. *Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians.* Chest 1998; 114: 133S-181S.
2. Romano M, Penagini R. *Disordini motori e diverticoli dell'esofago.* In: *Manuale di Gastroenterologia Unigastro.* Roma: Editrice Gastroenterologica Italiana 2010: 132-135.
3. Pastor AC, Mills J, Marcon MA, et al. *Single centre 26-year experience with treatment of esophageal achalasia: Is there an optimal method?* J Pediatr Surg 2009; 44 (7): 1349-1354.
4. Zhang Y, Xu CD, Zaouche A, et al. *Diagnosis and management of esophageal achalasia in children: Analysis of 13 cases.* World J Pediatr 2009; 5 (1): 56-59.
5. Eckardt AJ, Eckardt VF. *Current clinical approach to achalasia.* World J Gastroenterol 2009; 15: 3969-3975.
6. Hallal C, Kieling CO, Nunes DL, et al. *Diagnosis, misdiagnosis, and associated diseases of achalasia in children and adolescents: a twelve-year single center experience.* Pediatr Surg Int 2012; 28 (12): 1211-1217.
7. Mehdi NF, Weinberger MM, Abu-Hasan MN. *Achalasia: unusual cause of chronic cough in children.* Cough 2008; 24: 4-6.
8. Al-Abdoulislam T, Anselmo MA. *An 11-year-old male patient with refractory asthma and heartburn.* Can Respir J 2011; 18: 81-83.
9. Fiocchi A, Beghi G, Ophorst M, et al. *A 16-year-old boy with delayed growth and moderate persistent asthma.* Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 99: 99-100.

Marzia Cerasa, Nicola Consilvio, Alessandra Scaparrotta, Anna Cingolani, Marina Attanasi, Sabrina Di Pillo, Francesco Chiarelli

Clinica Pediatrica, Università di Chieti

...Non sempre asma... ...Not always asthma...

Parole chiave: asma persistente, fibrosi cistica, test del sudore

Keywords: *persistent asthma, cystic fibrosis, sweat test*

Riassunto. P. dal primo anno di vita presenta *wheezing* ricorrente; all'età di circa due anni è stato sottoposto a valutazione allergologica da cui è emerso uno stato atopico senza sensibilizzazione allergica. Il test del sudore non era eseguibile per insufficiente sudorazione. Dalla età di sei anni gli episodi di asma si sono ridotti, pur tuttavia le prove di funzionalità respiratoria hanno iniziato a presentare un quadro persistentemente ostruttivo non responsivo al test di broncodilatazione. Successivamente il piccolo ha avuto due episodi di broncopolmonite. Giunge alla nostra osservazione per la comparsa di un terzo episodio di broncopolmonite da Legionella (BCP) esordita con insufficienza respiratoria acuta; in questa occasione è stato ripetuto il test del sudore, risultato sempre negativo. Successivamente è stata eseguita un'HRCT (*High Resolution Computed Tomography*) del torace che ha evidenziato un ispessimento delle pareti bronchiali e bronchiectasie nei lobi polmonari inferiori. Pertanto è stato effettuato il test genetico per fibrosi cistica da cui è emersa una mutazione rara: doppia copia per 3849+10kb C->T/ 3849+10kb C->T. Pertanto l'assenza di reversibilità dell'ostruzione bronchiale alla broncodilatazione potrebbe indurre ad escludere la diagnosi di asma e ad anticipare l'approfondimento diagnostico prima della comparsa delle BCP. Una storia di broncospasma ricorrente con una spirometria persistentemente ostruttiva non responsiva al test di broncodilatazione e con test del sudore negativo non è sempre asma...

Accettato per la pubblicazione il 19 marzo 2013.

Corrispondenza: Marzia Cerasa, Clinica Pediatrica, Servizio di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Pediatrica, Università di Chieti, via dei Vestini 5, 66013 Chieti; e-mail: chocolat9382@vodafone.it

Caso clinico

P. è nato a termine dopo gravidanza normodecorsa, da parto eutocico spontaneo con peso alla nascita di 3,500 kg ed ha presentato un decorso neonatale fisiologico. Non è stato esposto a fumo passivo né in utero né dopo la nascita ed è stato allattato artificialmente.

All'anamnesi familiare è stata riscontrata una familiarità uniparentale per allergia respiratoria ed asma. Il piccolo ha goduto di buona salute fino all'età di sei mesi, quando ha presentato il primo episodio di *wheezing* accompagnato ad un quadro di insufficienza respiratoria acuta, seguito da una storia di *wheezing* ricorrente con una frequenza di circa quattro episodi all'anno fino all'età di sei anni. All'età di circa due anni il bambino è stato sottoposto a valutazione allergologica da cui è emerso uno stato atopico caratterizzato dalla presenza di

livelli di immunoglobuline E (IgE) totali pari a 816 kU/L senza alcuna sensibilizzazione verso gli allergeni testati. La valutazione immunologica è risultata nella norma, tuttavia non è stato possibile eseguire il test del sudore per insufficiente sudorazione.

Il piccolo paziente ha continuato a presentare episodi ricorrenti di broncospasma associati a rinite ostruttiva persistente, pertanto sulla base dello stato di atopia e del quadro clinico è stata intrapresa terapia corticosteroidica inalatoria a basso dosaggio ed antistaminica, con scarso miglioramento dei sintomi e della frequenza degli episodi. In considerazione dell'insorgenza di episodi di apnee notturne ricorrenti il bambino viene sottoposto ad intervento di adenoidectomia, con miglioramento della sintomatologia respiratoria nasale.

Nel *follow-up* che seguiva presso il nostro Servizio le valutazioni allergologiche sono sempre risultate negative, il test del sudore effettuato è risultato normale così come la valutazione della funzionalità respiratoria nelle fasi intercritiche.

Dalla età di 6 anni gli episodi di asma si sono ridotti, tuttavia nonostante la riduzione della ricorrenza degli episodi asmatici le prove di funzionalità respiratoria hanno iniziato a mostrare un quadro di ostruzione periferica persistente non responsiva al test di broncodilatazione, pertanto è stata intrapresa profilassi con corticosteroidi inalati (fluticasone propionato 100 microgrammi per 2/die) e cicli di terapia con farmaci beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA).

Successivamente P. ha avuto due episodi di broncopolmonite, il primo all'età di 7 anni in cui la radiografia del torace documentava un doppio addensamento polmonare, in sede postero-basale sinistra e medio-polmonare destra, trattati con antibiotico terapia, con successiva risoluzione clinica e radiologica. In tale occasione è stata effettuata valutazione sierologica per *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Adenovirus* e virus respiratorio sinciziale (VRS) risultata negativa.

Nel *follow-up* clinico e funzionale il bambino continuava a presentare un quadro clinico di asma persistente seppure di grado lieve, con una spirometria nelle fasi intercritiche di tipo ostruttivo/restrittivo, non responsiva al test di broncodilatazione nonostante la terapia con steroidi inalatori e LABA. A distanza di un anno P. ha presentato un ulteriore episodio di broncopolmonite da *Legionella* (BCP, documentata sempre radiograficamente); in tale occasione è stato ripetuto il test del sudore risultato nuovamente negativo (38 mmol/L). Il bambino prosegue profilassi continuativa con steroidi inalatori, viene aggiunta terapia con antagonisti recettoriali dei leucotrieni e, ciclicamente, con LABA.

All'età di 10 anni il bambino si ricovera in clinica pediatrica per la comparsa di insufficienza respiratoria acuta (saturazione d'ossigeno: 92%, frequenza respiratoria 58/min; frequenza cardiaca 150/min), dolore toracico e iperpiressia. All'auscultazione del torace il murmure vescicolare risulta ridotto bilateralmente con presenza di soffio bronchiale, rantoli fini crepitanti diffusi su tutto l'ambito polmonare e sibili espiratori. I parametri vitali risultano alterati (saturazione transcutanea di ossigeno: 92%, frequenza respiratoria 58 atti/min;

frequenza cardiaca 150/min) e la radiografia del torace evidenzia un versamento pleurico sinistro con concomitante broncopolmonite basale bilaterale. Gli esami ematici mostrano una leucocitosi neutrofila (Tabella 1) una lieve iposodiemia ipocloremica, un notevole aumento degli indici di flogosi ed una negatività della sierologia TORCH, per micoplasma ed adenovirus. Il test di stimolazione linfocitaria con micobatteri (QuantiFERON-TB® Gold) risulta negativo mentre si riscontra una positività per lo *stafilococco aureo* all'esame colturale dell'espettorato. L'elastasi pancreatica ha valori compresi nel range di normalità. Si intraprende terapia antibiotica con amikacina e teicoplanina, steroidi per via parenterale, ossigenoterapia e broncodilatatori inalatori con graduale miglioramento del quadro clinico e radiologico, ottenendo anche la riduzione degli indici infiammatori.

Dopo una terapia antibiotica di circa due settimane e risoluzione del quadro clinico-radiologico acuto, si esegue un'HRCT (*High Resolution Computed Tomography*) scan del torace che evidenzia un ispessimento delle pareti bronchiali associato a *tree-in-bud* e bronchiectasie localizzate prevalentemente nei lobi polmonari inferiori (Figura 1). Inoltre P. è stato sottoposto a test genetico per fibrosi cistica (FC) risultato positivo per doppia eterozigosi per la mutazione 3849+10kbC->T.



Figura 1 Tomografia computerizzata del torace senza mezzo di contrasto.

Discussione

L'FC è una malattia autosomica recessiva con un'incidenza in Italia di circa uno su 4.000 nati vivi [1]. Tale condizione, nella sua forma classica o tipica, si manifesta con un'infezione cronica delle vie aeree con la comparsa nel tempo di bronchiectasie e bronchiolectasie, da insufficienza pancreatica esocrina e disturbi intestinali, da alterazioni urogenitali e del funzionamento delle ghiandole sudoripare. Il gene responsabile della malattia si trova sul braccio lungo del cromosoma 7 e la proteina codificata è chiamata *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), la cui principale funzione riguarda il trasporto trans-membrana del cloro [2-3].

Il *gold standard* per la diagnosi è il test del sudore [4], in quanto, proprio per il ruolo svolto dal canale del cloro CFTR, gli individui affetti da FC tipica hanno elevate concentrazioni di cloro e sodio nel sudore. Il test del sudore produce una sudorazione localizzata mediante un processo di iontoforesi di un farmaco colinergico e dischi di gel contenenti pilocarpina. Viene quindi applicata una corrente di 0,5 mA che viene gradualmente aumentata fino ad un massimo di 4 mA per non più di cinque minuti [5]. Quando nel gene CFTR si verificano alterazioni molecolari che determinano una funzione parziale o residua del gene stesso, si parla di FC non classica o atipica (Tabella 2).

I pazienti affetti da una forma atipica di FC generalmente hanno una funzione pancreatica nella norma, test del sudore borderline (40-60 mmol/L) o nella norma (<40 mmol/L) e spesso sono diagnosticati tardivamente, in quanto, nonostante i sintomi possano iniziare in età pediatrica, la malattia diventa clinicamente evidente soltanto dopo i 10 anni di età. In queste forme le manifestazioni cliniche possono coinvolgere più organi o un solo organo [6].

Il nostro piccolo paziente infatti aveva l'elastasi pancreatica fecale nella norma e ripetuti test del sudore sempre negativi ma un quadro funzionale pletismografico costantemente ostruttivo non reversibile alla broncodilatazione e non responsivo alla terapia con LABA (Tabella 3).

Di fronte ad un quadro funzionale persistentemente ostruttivo ed alla presenza di bronchiectasie con storia di BCP ricorrenti è importante prendere in considerazione l'FC [7] anche se il test del sudore è negativo. Il nostro bambino infatti ha una doppia eterozigosi 3849+10kb C->T. La mutazione 3849+10kb C->T agisce con meccanismo di *splicing* e probabilmente permette la produzione di una certa quota di proteina CFTR normale.

Per questa ragione l'FC si manifesta in forma atipica quando presente nel genotipo di un soggetto in doppia copia (3849+10kb C->T/ 3849+10kb C->T) oppure in singola copia però accompagnata da un'altra mutazione anche severa come DF508 (3849+10kb C->T/ DF508). L'eterozigosi per la mutazione 3849+10kb C->T/ 3849+10kb C->T si esprime con un quadro di FC con interessamento

Tabella 1 Esami ematici di rilievo. VES, velocità di eritrosedimentazione; PCR, proteina C reattiva.

Valori ematici	
Leucociti	22,91 x 10 ³ /ul
Neutrofilii	20,85 x 10 ³ /ul
Sodio	132,5 mmol/l
Cloro	94,4 mmol/l
VES	32 mm/h
PCR	34,9 mg/dl

Tabella 2 Mutazioni del gene CFTR e fenotipo. Modificata da [6].

Mutazioni causanti la fibrosi cistica	F508del; N1303K; G542X; R1162X; 2183AA>G; 1717-1G>A; R553X; 711+5G>A; G85E; I507del; W1282X; 621+1G>T; CFTRdele17a-18; G551D; Q552X; R347P; 2789+5G>A; G1244E; 3849+10kbC>T; 1898+3A>G; T338I; 3272-26A>G; R334W; R1158X; R1066H; 1898+1G>A
Mutazioni causanti le patologie CFTR-correlate	R117H; IVS8-(TG)12T5; D1152H; L997F; D110H
Polimorfismi e varianti alleliche senza conseguenze cliniche	M470V; I148T; 125G/C; R31C; R75Q; R1162L; S1235R; 4002A/G; 4521G/A; 2694T/G; 4404C/T; 2752-15G/C; 875+40A>G

prevalentemente respiratorio e funzionalità pancreatica e test del sudore negativi (Tabella 4).

Sicuramente l'accettabile sensibilità e specificità del test del sudore, oltre alla bassa percentuale di falsi negativi (Tabella 5) [8], ci ha indotto a ritardare l'esecuzione dell'esame genetico per l'FC che è stata eseguita solo dopo il terzo episodio di BCP ed il riscontro di bronchiectasie alla tomografia assiale computerizzata (TAC) del torace eseguita all'età di 10 anni. Inoltre, anche se il *wheezing* ricorrente e la tosse persistente, che il bambino presentava nei primi anni di vita, sono una indicazione alla esecuzione del test del sudore (Tabella 6) [5], e fanno

Tabella 3 Pletismografia. FVC, capacità vitale forzata; FEV₁, volume espiratorio forzato nel primo secondo; FEF₂₅₋₇₅, flusso espiratorio forzato fra il 25% e il 75% della FVC; PEF, picco di flusso espiratorio; sRaw, resistenza specifica delle vie aeree; Post-BD, valori spirometrici dopo broncodilatatore.

Parametri	Basale	Post-BD
FVC (%-predetto)	78	69
FEV ₁ (%-predetto)	78	66
FEF ₂₅₋₇₅ (%-predetto)	82	53
PEF (%-predetto)	67	54
sRaw (kPa/L/sec)	136	103

Tabella 4 Manifestazioni cliniche della fibrosi cistica. Modificata da [5].

Caratteri fenotipici altamente suggestivi	Caratteri fenotipici suggestivi ma meno specifici
Manifestazioni gastrointestinali	Manifestazioni gastrointestinali
Ileo da meconio	Ritardo di crescita, ipoproteinemia
Insufficienza del pancreas esocrino nel bambino	Deficit delle vitamine liposolubili
	Sindrome ostruttiva dell'intestino distale
	Prolasso rettale
	Cirrosi biliare
	Iperensione portale
	Colelitiasi in bambini senza disordini emolitici
	Colangite sclerosante primitiva
	Insufficienza del pancreas esocrino nell'adulto
Pancreatiti ricorrenti	
Manifestazioni seno-polmonari	Manifestazioni seno-polmonari
Infezioni respiratorie persistenti da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infezioni respiratorie persistenti da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Achromobacter xylosoxidans</i> o <i>Haemophilus influenzae</i>
Bronchiectasie ad entrambi i lobi superiori	Evidenze radiografiche di bronchiectasie, atelectasie, iperinflazione o infiltrati persistenti
Infezioni respiratorie persistenti da <i>Burkholderia cepacia</i>	Emottisi associate a malattia polmonare diffusa diversa da tubercolosi o vasculite
Poliposi nasale nei bambini	Tosse cronica e/o produttiva
	Aspergillosi broncopolmonare allergica
	Poliposi nasale nell'adulto
	Evidenze radiologiche di pan sinusite cronica
Altre manifestazioni	Altre manifestazioni
Alcalosi ipocloremica senza vomito	Clubbing digitalico
Assenza congenita bilaterale dei vasi deferenti	Osteopenia / osteoporosi prima dei 40 anni di età
	Diabete atipico

parte delle manifestazioni cliniche atipiche dell'FC (cfr. *Tabella 4*) [6].

Purtuttavia lo stato di atopia e l'assenza di BCP fino alla età di sette anni ci hanno orientato verso una diagnosi di asma. In questa situazione invece ha un ruolo importante la misurazione della funzionalità polmonare che fornisce una valutazione della severità della limitazione dei flussi aerei, della loro reversibilità e variabilità, e infatti l'assenza di reversibilità dell'ostruzione bronchiale alla broncodilatazione ci avrebbe potuto indurre ad escludere la diagnosi di asma (Linee Guida GINA 2012 [10]) ed anticipare l'approfondimento diagnostico prima della comparsa delle BCP.

Conclusioni

Il nostro caso ci ha permesso di focalizzare l'attenzione su quadri polmonari apparentemente asmatici e persistenti che possono nascondere anomalie genetiche, seppur rare, ma clinicamente

rilevanti. Lo studio della funzionalità respiratoria nel bambino asmatico assume un ruolo particolarmente importante nel percorso diagnostico, nel *follow-up* clinico-funzionale e nella valutazione prognostica, ed una sua alterazione persistente può nascondere patologie diverse dall'asma. Una storia di asma persistente con una spirometria persistentemente ostruttiva non responsiva al test di broncodilatazione anche se con test del sudore negativo non sempre è da considerarsi asma...

Tabella 5 Test del sudore. Modificata da [3].

Falsi positivi (15%)	Falsi negativi (12%)
Ipotiroidismo	Edema
Malattia di Addison	Malnutrizione
Glicogenosi	Mancata diluizione del campione
Contaminazione del campione (evaporazione)	

Tabella 6 Indicazioni al test del sudore. Modificata da [9].

Indicazioni delle alte e basse vie respiratorie	Indicazioni gastrointestinali	Altre indicazioni
Tosse cronica /pertussioide	Ileo da meconio /peritonite meconiale /atresia ileale	Familiarità positiva per fibrosi cistica anche in assenza di sintomi
Polmoniti croniche o ricorrenti	Riscontro ecografico prenatale di anse intestinali iperecogene	Scarso accrescimento
Wheezing persistente o ricorrente	Sindrome da tappo da meconio	Sudore salato
Iperinflazione persistente o ricorrente	Ittero neonatale prolungato	Cristalli di sale sulla pelle
Tachipnea persistente o ricorrente	Steatorrea	Sindrome da deplezione salina
Rientramenti (al giugulo, intercostali) persistenti o ricorrenti	Prolasso rettale	Alcalosi metabolica
Atelectasie (specie del lobo superiore destro)	Mucocele appendicolare	Ipoprotrombinemia - Sindrome emorragica da deficit di vitamina K
Bronchiectasie	Sindrome da ostruzione distale ileale/stipsi ostinata	Ipovitaminosi A e/o E
Emottisi	Epatopatia di natura non definita	Azoospermia - Oligospermia
Infezione da <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Colestasi /ittero colestatico neonatale protratto	Assenza bilaterale (ma anche monolaterale) dei vasi deferenti
Polipi nasali/Mucocele	Cirrosi	Calcificazione scrotale
Pansinusite	Ipertensione portale	Ipoproteinemia
Ippocratismo digitale	Pancreatiti ricorrenti	Edema
		Screening neonatale fibrosi cistica positivo

Bibliografia

1. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. *Cystic fibrosis*. N Engl J Med 2005; 352 (19): 1992-2001.
2. Minasian C, McCullagh A, Bush A, et al. *Cystic fibrosis in neonates and infants*. Early Hum Dev 2005; 81 (12): 997-1004.
3. Mishra A, Greaves R, Massie J. *The Relevance of Sweat Testing for the Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Genomic Era*. Clin Biochem Rev 2005; 26 (4): 135-153.
4. Gruppo di lavoro della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica. *Il test del sudore. Raccomandazioni per una corretta esecuzione ed interpretazione dei risultati*. 2007; disponibile online su http://www.sifc.it/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=102 (ultimo accesso: 20 marzo 2013).
5. Rosenstein BJ, Cutting GR. *The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel*. J Pediatr 1998; 132 (4): 589-595.
6. Bonizzato A, Castellani C. *La diagnostica molecolare della fibrosi cistica e delle malattie correlate a mutazioni del gene CFTR*. Biochimica Clinica 2008; 32 (2): 77-83.
7. Milla CE, Zirbes J. *Pulmonary complications of endocrine and metabolic disorders*. Paediatr Respir Rev 2012; 13 (1): 23-28.
8. Mastella G, Di Cesare G, Borreuso A, et al. *Reliability of sweat-testing by the Macroduct® collection method combined with conductivity analysis in comparison with the classic Gibson and Cooke technique*. Acta paediatrica 2000; 89 (8): 933-937.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Sweat Testing: Sample Collection and Quantitative Analysis; Approved Guideline - Second Edition. NCCLS document C34-A2*. NCCLS:Wayne (PA, USA) 2000.
10. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). Update 2012*. Disponibile online su http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2012Feb13.pdf.

Massimo Colaneri¹, Andrea Quarti¹, Marco Pozzi¹, Ines Carloni², Fernando Maria de Benedictis²

¹ Dipartimento di Medicina Cardiovascolare, ² Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona

Trattamento mucolitico e fibrinolitico combinato nella bronchite plastica

Combined mucolytic and fibrinolytic treatment in plastic bronchitis

Parole chiave: bronchite plastica, attivatore del plasminogeno tissutale

Keywords: plastic bronchitis, tissue plasminogen activator

Riassunto. La bronchite plastica è una rara complicanza di diverse patologie respiratorie e della chirurgia delle cardiopatie congenite, in particolare la procedura di Fontan. Si caratterizza per la presenza di stampi bronchiali di consistenza gommosa che si formano acutamente e possono causare episodi di distress respiratorio a rischio di vita. Il trattamento della bronchite plastica non è ben definito. La nebulizzazione intermittente dell'attivatore tissutale del plasminogeno potrebbe rappresentare un passo in avanti nel prevenire il deterioramento dei sintomi respiratori. Studi collaborativi si rendono necessari per definire il corretto approccio terapeutico di questa rara condizione.

Accettato per la pubblicazione il 3 aprile 2013.

Corrispondenza: Fernando Maria de Benedictis, Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale di Alta Specializzazione "G. Salesi", Via Corridoni 11, 60123 Ancona; e-mail: debenedictis@ospedaliriuniti.marche.it

Introduzione

La bronchite plastica (BP) è una rara condizione clinica caratterizzata da stampi mucosi che occludono parzialmente o in maniera completa i bronchi di maggior calibro e che possono indurre insufficienza cardiorespiratoria acuta potenzialmente fatale [1].

La BP è stata riscontrata in diverse malattie respiratorie quali asma, fibrosi cistica, aspergillosi broncopulmonare allergica e drepanocitosi [2], ma rappresenta più comunemente un fenomeno secondario alla circolazione di Fontan in pazienti operati per cardiopatia congenita cianogena [3]. I pazienti possono espettorare spontaneamente gli stampi mucosi con la tosse, ma possono necessitare di endoscopia interventistica di urgenza in caso di grave ostruzione delle vie aeree con rischio di arresto respiratorio [4].

Viene descritto un caso con sindrome di Kartagener, pregresso intervento chirurgico per

cardiopatia congenita e sintomi ricorrenti di BP. È inoltre discusso l'effetto in fase acuta ed a lungo termine della nebulizzazione combinata di DNasi umana ricombinante (rhDNasi) e di attivatore del plasminogeno tissutale (t-PA).

Caso clinico

AA, maschio, tredici anni, giunge alla nostra osservazione per una storia di dieci giorni di febbre, tosse e progressiva dispnea nonostante terapia antibiotica iniziata da una settimana. All'anamnesi, riscontro alla nascita di isomerismo atriale destro, *situs viscerum inversus*, asplenia e cardiopatia congenita complessa (ventricolo destro a doppia uscita, trasposizione dei grossi vasi, stenosi dell'arteria polmonare, difetto del setto interventricolare e valvola atrio-ventricolare comune).

All'età di tre anni riceve una diagnosi di sindrome di Kartagener a seguito di una valutazione morfo-

funzionale dell'epitelio respiratorio ciliato. Viene sottoposto ad interventi chirurgici di Glenn all'età di tre anni e di Fontan con finestra extracardiaca all'età di sei anni.

All'ingresso si evidenzia importante distress respiratorio (frequenza respiratoria di 43/min), subcianososi periferica e rumori aspri diffusi al torace; frequenza cardiaca 140/min; pressione arteriosa 50/40; emogasanalisi: pH 6,9, PaO₂ 61 mmHg, SaO₂ 88% e pCO₂ 150 mmHg. Il paziente è immediatamente trasferito presso l'Unità di Cure Intensive, intubato e sottoposto a ventilazione meccanica. La radiografia del torace evidenzia addensamento nel lobo medio e modesto versamento pleurico consensuale.

L'ecocardiografia documenta una frazione di eiezione del 55% e una lieve dilatazione della vena cava inferiore e superiore, con flusso normale e a bassa velocità. Il paziente sviluppa rapidamente una sindrome da bassa gittata con insufficienza multiorgano che richiede una ultrafiltrazione venovenosa continua e un supporto farmacologico con dopamina, epinefrina e enoximone. Il cateterismo cardiaco mostra una funzione emodinamica soddisfacente ed esclude un'ostruzione al flusso nella circolazione di Fontan. Le pressioni della vena cava inferiore e di quella superiore sono di 21 mmHg; le resistenze polmonari totali e quelle delle arteriole polmonari sono rispettivamente di 3,8 U/m² e 1,5 U/m²; il rapporto QP/QS è di 0,9. Non si evidenziano stenosi a livello dell'anastomosi.

La fibrobroncoscopia flessibile documenta la presenza di materiale mucoso a stampo, ostruente parzialmente l'albero bronchiale, per la cui rimozione si rende necessaria la broncoscopia rigida (Figura 1). Segue un immediato aumento dell'ossigenazione tissutale e un progressivo miglioramento clinico, mentre il paziente è mantenuto in terapia giornaliera con salbutamolo, N-acetilcisteina,



Figura 1 Materiale mucoso a stampo nell'albero bronchiale.

budesonide e rhDNasi per nebulizzazione e con sildenafil *per os*. L'esame istologico del materiale evidenzia materiale mucoso con presenza di fibrina e rare cellule infiammatorie.

Nonostante la suddetta terapia, nei successivi dieci giorni il paziente presenta altri due episodi di riacutizzazione respiratoria che richiedono nuovamente la rimozione broncoscopica di stampi mucosi dall'albero bronchiale. A seguito dell'ultimo episodio, in aggiunta alla precedente terapia viene avviato un trattamento aerosol con t-PA (Actilyse®, Boehringer Ingelheim) tramite nebulizzatore Pari TurboBoy S®, ampolla Pari LC Sprint® e maschera Pari GmbH® (Starnberg, Germany) alla dose di 5 mg in 5 ml di soluzione fisiologica, ad intervalli di sei ore.

Nei giorni successivi il paziente espettora secrezioni bronchiali progressivamente meno dense, si assiste alla risoluzione radiologica delle aree atelectasiche e si evidenzia un graduale miglioramento clinico. Il paziente viene dimesso con l'indicazione di proseguire a domicilio la terapia con budesonide (1 mg/die), rhDNasi (2,5 mg/die) e t-PA (5 mg ad intervalli di sei ore) per nebulizzazione, sildenafil *per os* e fisioterapia respiratoria.

Al controllo clinico dopo un mese viene programmata la sospensione graduale del trattamento aerosol. Alla famiglia vengono fornite precise indicazioni su come reintrodurre la terapia con t-PA e rhDNasi in caso di comparsa di segni clinici evocativi di BP incipiente, quali tosse, espettorazione ed oppressione toracica. Tale modalità prevede la somministrazione di una dose iniziale (5 mg) di alteplase, seguita da altre due dosi dopo 15 e 60 minuti e la somministrazione di DNasi (1,25 mg ogni dodici ore). Il trattamento con i due farmaci viene proseguito in un'unica somministrazione giornaliera (t-PA 5 mg, DNasi 2,5 mg) per almeno sette giorni o fino alla scomparsa dei sintomi. I genitori vengono inoltre istruiti a ricoverare immediatamente il paziente in caso di mancata risposta clinica dopo la terza dose di farmaco e di contattare comunque lo staff medico entro 24 ore dall'avvio della terapia, al fine di riferire l'evoluzione clinica e di concordare il piano di comportamento.

Nei successivi dodici mesi di *follow-up* il suddetto regime terapeutico si rende necessario in cinque occasioni per la presenza di sintomi ritenuti evocativi di deterioramento respiratorio incipiente. In tutti gli episodi la risposta clinica è immediata e completa. Non si presentano effetti collaterali e

non si rende necessario ricorrere a cure urgenti in ospedale.

Discussione

I pazienti con cardiopatia congenita trattati con la chirurgia di Fontan sono particolarmente inclini a sviluppare episodi ricorrenti di BP e sono a più elevato rischio di mortalità rispetto ad altri con malattie differenti [5].

Il trattamento ideale della BP non è conosciuto. Il trattamento acuto prevede la stabilizzazione cardiopolmonare e l'immediata broncoscopia d'urgenza per rimuovere gli stampi bronchiali. Nel corso degli anni sono stati utilizzati diversi farmaci quali antibiotici, steroidi, broncodilatatori, diuretici, eparina, N-acetilcisteina, rhDNasi ed urochinasi [1], ma l'evidenza scientifica sulla loro efficacia si basa esclusivamente sulla descrizione di singoli casi clinici.

Il t-PA, una proteasi della serina che esercita la sua azione fibrinolitica catalizzando la conversione del plasminogeno in plasmina, è solitamente utilizzato per via parenterale in condizioni acute quali l'infarto miocardico o l'ictus ischemico cerebrale. La somministrazione di dosi ripetute di t-PA per aerosol è stata recentemente utilizzata con successo nel trattamento acuto della BP [1, 6].

L'idea di combinare un agente mucolitico con un fibrinolitico per trattare la BP è stata a noi suggerita da un recente studio in cui la terapia intrapleurica con rhDNasi e t-pA è risultata più efficace dei singoli farmaci in pazienti con empiema [7]. Uno studio *in vitro* aveva comunque dimostrato che gli stampi bronchiali rimossi da un paziente con BP non erano modificati dopo incubazione con soluzione salina, ma divenivano più friabili se incubati con urochinasi ed erano completamente dissolti se successivamente incubati in una soluzione di t-PA [8]. Inoltre si è ritenuto che la somministrazione dei farmaci combinati ai primi segni di deterioramento respiratorio in pazienti predisposti potesse prevenire la progressione dei sintomi ed evitare il potenziale peggioramento clinico.

L'approccio terapeutico adottato nel caso descritto si è dimostrato molto efficace e sicuro. Non si può tuttavia escludere che un regime farmacologico così concepito possa risultare in un trattamento in eccesso, in quanto essenzialmente basato sull'interpretazione dei sintomi da parte del paziente e/o dei familiari. Alla luce dell'elevata morbilità e mortalità della BP, il rapporto rischio/beneficio sembra tuttavia deporre a favore di tale pratica.

La dose ottimale, la frequenza di somministrazione e la durata del trattamento con t-PA in pazienti con BP non sono conosciute. La quantità di farmaco che può essere nebulizzata "con sicurezza" nelle vie aeree in assenza di stampi è stata calcolata solo su modelli animali [9].

In un recente studio *ex vivo*, la nebulizzazione di dosi crescenti di t-PA non ha ridotto proporzionalmente il peso degli stampi bronchiali e non c'era evidenza di un effetto dose/risposta [10]. Al fine di ottimizzare la dose da somministrare, si rendono necessari ulteriori studi atti a determinare la diffusione del t-PA nelle vie aeree in presenza di stampi. Anche la frequenza ottimale della nebulizzazione dovrebbe essere meglio definita, dal momento che l'eliminazione del farmaco a livello polmonare ha tempi più prolungati rispetto a quella sistemica [10].

La fisiopatologia della BP rimane a tutt'oggi ancora poco chiara. È stato ipotizzato che le alte pressioni del circolo venoso polmonare possano indurre una risposta sproporzionata dell'epitelio respiratorio e/o un'alterazione del drenaggio linfatico, determinando un'eccessiva produzione di muco con la conseguente formazione di stampi bronchiali. È stata anche postulata una predisposizione genetica in grado di spiegare l'eccessiva ipersecrezione di mucina, unitamente ad un *trigger* infiammatorio [11]. Nel caso descritto è molto verosimile che la disfunzione ciliare primitiva abbia potuto costituire un importante fattore di rischio per lo sviluppo di stampi bronchiali ricorrenti [12]. Tradizionalmente la BP è classificata sulla base delle caratteristiche degli stampi. Nel tipo I sono presenti stampi composti prevalentemente da fibrina e da cellule infiammatorie, tipici soprattutto delle patologie bronchiali. Nel tipo II gli stampi sono invece prevalentemente mucinosi e acellulari e vengono riscontrati soprattutto in pazienti sottoposti a chirurgia palliativa per cardiopatia congenita.

Recentemente è stata proposta una classificazione basata inizialmente sul tipo di patologia associata e poi sul reperto istologico degli stampi bronchiali [11]. Nessuno studio ha finora valutato se pazienti con stampi caratterizzati da specifici aspetti istologici (per es. un alto contenuto di fibrina) possano beneficiare maggiormente di trattamenti particolari.

In conclusione, la somministrazione precoce di t-PA e rhDNasi per via aerosolica in presenza di sintomi

respiratori suggestivi di un episodio acuto di BP è risultata in grado di prevenire la formazione di stampi bronchiali e il potenziale aggravamento clinico. Stante l'esperienza su un singolo caso, la scarsità di dati sull'uso prolungato del t-PA e il costo elevato del trattamento, riteniamo che il regime terapeutico

adottato debba al momento essere proposto solo per pazienti con BP refrattaria ad altre terapie e per coloro con circolazione di Fontan, notoriamente ad elevato rischio di mortalità. Studi collaborativi internazionali si rendono necessari per definire il trattamento ottimale della BP.

Bibliografia

1. Do PO, Randawa I, Chin T, Parsapour K, et al. *Successful management of plastic bronchitis in a child post Fontan: Case report and literature review.* Lung 2012; 190: 463-468.
2. Werkhagen J, Holinger LD. *Bronchial casts in children.* Ann Otol Rhinol Laryngol 1987; 96: 86-92.
3. Marino BS. *Outcomes after Fontan procedure.* Curr Opin Pediatr 2002; 14: 620-626.
4. Preciado D, Verghese S, Choi S. *Aggressive bronchoscopic management of plastic bronchitis.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2011; 74: 820-822.
5. Brogan TV, Finn LS, Pyskaty DJ, et al. *Plastic bronchitis in children: a case series and review of the medical literature.* Pediatr Pulmonol 2002; 34: 482-487.
6. Grutter G, Di Carlo D, Gandolfo F, et al. *Plastic bronchitis after extracardiac Fontan operation.* Ann Thorac Surg 2012; 94: 860-864.
7. Rahman NM, Maskell NA, West A, et al. *Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural Infection.* N Engl J Med 2011; 365: 518-526.
8. Quasney MW, Orman K, Thompson J. *Plastic bronchitis occurring late after the Fontan procedure: treatment with aerosolized urokinase.* Crit Care Med 2000; 28: 2107-2111.
9. Lackowski NP, Pitzer JE, Tobias M, et al. *Safety of prolonged, repeated administration of a pulmonary formulation of tissue plasminogen activator in mice.* Pulmon Pharmacol Ther 2010; 23: 107-114.
10. Heath L, Ling S, Racz J, et al. *Prospective, longitudinal study of plastic bronchitis cast pathology and responsiveness to tissue plasminogen activator.* Pediatr Cardiol 2011; 32: 1182-1189.
11. Madsen P, Shah SA, Rubin BK. *Plastic bronchitis: new insights and a classification scheme.* Paediatr Respir Rev 2005; 6: 292-300.
12. Nawa T, Yokozawa M, Takamuro M, et al. *Plastic bronchitis developing 5 Years after Fontan procedure in a girl with Kartagener's syndrome.* Pediatr Cardiol 2012; 33: 846-849.

Pasquale Comberiati, Federica Mazzei, Attilio Boner, Diego G. Peroni

Dipartimento di Pediatria, Università di Verona

Un caso “atipico” di wheezing acuto

A case of “atypical” acute wheezing

Parole chiave: ernia diaframmatica congenita; ernia di Bochdalek; wheezing

Keywords: congenital diaphragmatic hernia; Bochdalek hernia; wheezing

Riassunto. Ad oggi l'asma bronchiale rappresenta la principale causa di dispnea e *wheezing* nei bambini. Questi stessi sintomi possono essere dovuti anche ad altre condizioni morbose, sia di origine polmonare che extra-polmonare, che tuttavia vengono spesso misconosciute o diagnosticate con ritardo. L'ernia diaframmatica congenita a “presentazione tardiva” rientra tra queste condizioni. A differenza dell'ernia diaframmatica congenita “tipica”, che determina in genere un distress respiratorio acuto nell'immediato periodo neonatale, la variante ad esordio tardivo si manifesta durante la prima o la seconda infanzia con una sintomatologia aspecifica di tipo respiratorio e/o addominale a carattere intermittente o ingravescente. Tale esordio ritardato associato all'ampia varietà del quadro clinico, rendono ancora oggi l'ernia diaframmatica congenita a presentazione tardiva una vera e propria sfida diagnostica. Presentiamo il caso di un bambino di un anno e due mesi, con anamnesi fisiologica nella norma, giunto in pronto soccorso per un episodio acuto di dispnea e *wheezing*, poi rivelatosi essere espressione di un'ernia diaframmatica congenita a “presentazione tardiva”.

Accettato per la pubblicazione il 19 marzo 2013.

Corrispondenza: Diego G. Peroni, Clinica Pediatrica, Ospedale “G.B. Rossi”, 37134 Verona;
e-mail: diego.peroni@univr.it

Caso clinico

M.E. è un bambino di un anno e due mesi con anamnesi fisiologica nella norma. Giungeva per la prima volta alla nostra osservazione all'età di un mese, per una reazione anafilattica di grado lieve (orticaria generalizzata e angioedema al viso e alle palpebre) comparsa pochi minuti dopo la prima assunzione di latte adattato, che ha richiesto trattamento con antistaminico e corticosteroide *per os*. Gli esami di laboratorio mostravano un aumento delle immunoglobuline E (IgE) specifiche per il latte vaccino (slgE per LV 8,6 kUA/L, IgE totali 149 kU/L, ImmunoCAP®, Phadia AB, Uppsala, Sweden), e pertanto si consigliava di sospendere l'assunzione di latte adattato e di proseguire dieta con latte idrolisato spinto.

Durante il *follow-up* presso il nostro ambulatorio di allergologia a 4 ed 8 mesi di età, la madre riferiva episodi sporadici di *wheezing*, con buona risposta ai β_2 -agonisti *short-acting* per via inalatoria. All'età di 14 mesi giungeva in pronto soccorso per l'insorgenza acuta di dispnea e *wheezing*. All'ingresso

il bambino si presentava cosciente ma fortemente agitato, apiretico, senza impegno nasale, senza vomito, né dolore addominale. I parametri vitali erano i seguenti: FR (frequenza respiratoria) 40/min, FC (frequenza cardiaca) 140/min, PA (pressione arteriosa) normale e SO_2 (saturazione di ossigeno nel sangue) 96% in aria ambiente.

All'auscultazione del torace si apprezzava una netta riduzione del murmure vescicolare a livello dell'emitorace sinistro. Si eseguiva quindi una radiografia del torace in due proiezioni – antero-posteriore (Figura 1) e latero-laterale (Figura 2) – che mostrava la presenza d'immagini bollose con carattere di anse intestinali nell'emitorace sinistro e la deviazione del mediastino verso destra. Nel sospetto diagnostico di un'ernia diaframmatica sinistra, si eseguiva una tomografia computerizzata (TC) del torace che confermava la presenza di visceri addominali nell'emitorace sinistro (Figura 3).

Il bambino veniva immediatamente sottoposto a intervento chirurgico, che ha evidenziato la presenza

di una breccia diaframmatica posteriore sinistra, attraverso cui tutto l'intestino digiuno-ileale e il colon trasverso erano migrati nell'emitorace sinistro (ernia di Bochdalek). Le anse venivano ridotte in cavo peritoneale senza complicanze e la breccia diaframmatica chiusa senza problemi.

Il decorso postoperatorio è stato regolare, con ricanalizzazione avvenuta in terza giornata e ripresa dell'alimentazione in quarta giornata. La radiografia del torace, eseguita in quarta giornata, mostrava una buona espansione di tutti i campi polmonari.

Alla visita di controllo postoperatoria, effettuata dopo circa un mese, il bambino presentava buone condizioni generali, una buona curva staturponderale, ed una radiografia del torace nella norma, con mediastino in sede e seni costo-frenici arrotondati.

Discussione

Sebbene l'asma bronchiale rappresenti la principale causa di dispnea e *wheezing* nella popolazione pediatrica, questi stessi sintomi possono essere associati anche ad altre condizioni morbose, sia di origine polmonare che extra-polmonare, che tuttavia vengono spesso misconosciute o diagnosticate con ritardo [1].

L'ernia diaframmatica congenita "a presentazione tardiva" o "postnatale" (EDT) è una condizione morbosa che esordisce in prima o in seconda infanzia, con una sintomatologia di tipo respiratorio e/o addominale, con carattere intermittente e/o ingravescente [2]. Rappresenta il 5-25% di tutti i casi di ernia diaframmatica congenita (EDC), che attualmente ha un'incidenza di circa uno su 3.000 nati vivi [3].

A differenza dell'EDC, che si manifesta in genere con un distress respiratorio acuto nell'immediato periodo neonatale ed è gravata da un alto tasso di mortalità, l'EDT si presenta invece con un quadro clinico meno severo ed una prognosi solitamente favorevole. I sintomi di esordio più comuni dell'EDT comprendono tosse, dispnea, tachipnea, *wheezing*, silenzio respiratorio uni- o bilaterale, dolore addominale ed episodi intermittenti di vomito, diarrea o alvo chiuso.

Tale sintomatologia può presentarsi in maniera acuta o recidivante in un bambino che fino a quel momento è sempre stato bene. Altri sintomi riportati sono le infezioni respiratorie ricorrenti e il ritardo di crescita staturponderale [4-7].



Figura 1 Radiografia del torace in proiezione antero-posteriore.



Figura 2 Radiografia del torace in proiezione latero-laterale.

Nonostante un quadro clinico in genere poco severo, l'EDT rappresenta ancora oggi una vera e propria sfida diagnostica, in quanto l'esordio tardivo e l'ampia

varietà dei sintomi, fanno sì che sia spesso erroneamente ricondotta ad altre patologie pediatriche più comuni, oppure diagnosticata con ritardo [8].

Nella gestione di questi pazienti la radiografia e la TC del torace rivestano pertanto un ruolo cruciale per la conferma diagnostica di EDT e per la successiva



Figura 3 Tomografia computerizzata del torace per sospetto diagnostico di un'ernia diaframmatica sinistra.

scelta terapeutica [9]. L'esistenza di un precedente radiogramma del torace normale non esclude difatti la diagnosi di EDT, in quanto sia la milza, ma soprattutto il fegato possono fungere da "tappo" ed impedire per un certo tempo la risalita dei visceri intestinali.

La possibilità di una "presentazione tardiva" di un'EDC dovrebbe pertanto essere sempre considerata nella diagnosi differenziale di sintomi respiratori e/o gastrointestinali aspecifici nei bambini, soprattutto se ricorrenti. La correzione chirurgica tempestiva del difetto congenito del diaframma è infatti fondamentale per prevenire complicazioni severe che potrebbero metter in pericolo la vita, quali lo strozzamento delle anse intestinali e l'arresto cardio-respiratorio, garantendo una prognosi favorevole della malattia.

Conclusione

Questo caso sottolinea la necessità di considerare diagnosi alternative all'asma bronchiale nella valutazione di sintomi respiratori, e in particolare del *wheezing*, nei bambini, includendo l'EDT.

Ciò risulta particolarmente indicato nei casi in cui la storia clinica o la presentazione dei sintomi non sia correlabile con una diagnosi di asma e/o quando sono presenti riscontri patologici asimmetrici all'auscultazione del torace.

Bibliografia

1. Weinberger M, Abu-Hasan M. *Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma*. Pediatrics 2007; 120 (4): 855-864.
2. Bağlaj M, Dorobisz U. *Late-presenting congenital diaphragmatic hernia in children: a literature review*. Pediatr Radiol 2005; 35 (5): 478-488.
3. Cigdem MK, Onen A, Otcu S, et al. *Late presentation of bochdalek-type congenital diaphragmatic hernia in children: a 23-year experience at a single center*. Surg Today 2007; 37 (8): 642-645.
4. Waseem M, Quee F. *A wheezing child: breath sounds or bowel sounds?* Pediatr Emerg Care 2008; 24 (5): 304-306.
5. Blackstone MM, Mistry RD. *Late-presenting congenital diaphragmatic hernia mimicking bronchiolitis*. Pediatr Emerg Care 2007; 23 (9): 653-656.
6. Spinelli C, Ghionzoli M, Costanzo S, et al. *Acute respiratory distress for late-presenting congenital diaphragmatic hernia*. Turk J Pediatr 2008; 50 (5): 480-484.
7. Elhalaby EA, Abo Sikeena MH. *Delayed presentation of congenital diaphragmatic hernia*. Pediatr Surg Int 2002; 18 (5-6): 480-485.
8. Chang SW, Lee HC, Yeung CY, et al. *A twenty-year review of early and late-presenting congenital Bochdalek diaphragmatic hernia: are they different clinical spectra?* Pediatr Neonatol 2010; 51 (1): 26-30.
9. Zaleska-Dorobisz U, Bağlaj M, Sokołowska B, et al. *Late presenting diaphragmatic hernia: clinical and diagnostic aspects*. Med Sci Monit 2007; 13 (Suppl 1): 137-146.

Giuliana Ferrante¹⁻², Roberta Antona², Velia Malizia², Laura Montalbano², Stefania La Grutta¹⁻²

¹ Dipartimento della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo;

² Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare IBIM, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo"

Un caso di asma difficile: ruolo dell'educazione terapeutica nella strategia di trattamento

A case of difficult asthma: the role of therapeutic education in its treatment strategy

Parole chiave: asma difficile, asma grave, educazione terapeutica, approccio multidisciplinare, ambiente, comorbidità.

Keywords: *uncontrolled asthma, severe asthma, therapeutic education, multidisciplinary approach, environment, comorbidity.*

Riassunto. L'asma difficile da trattare è una categoria dell'asma grave caratterizzata da uno scarso controllo, nonostante la prescrizione di un trattamento di elevata intensità; richiede un approccio multidisciplinare in cui l'educazione del paziente e della famiglia alla terapia ed al controllo ambientale assume un ruolo fondamentale. L'approccio clinico diagnostico nei casi di asma difficile deve comprendere la valutazione del ruolo dei differenti fattori di rischio, ambientali e personali e la presenza di co-morbidità. Riportiamo il caso di Giulia, affetta da asma allergica grave persistente, scarsamente controllata. Nonostante la prescrizione di un'adeguata terapia inalatoria ai controlli programmati, Giulia riferiva frequenti riacutizzazioni e non mostrava il miglioramento atteso della funzionalità polmonare. Le procedure di presa in carico della paziente, attraverso la rivalutazione clinico-strumentale e gli interventi di educazione terapeutica hanno permesso di individuare nella scarsa *compliance* della paziente e dei genitori la causa del mancato controllo della patologia. La realizzazione di un programma di intervento multidisciplinare garantisce al paziente con asma difficile il raggiungimento del controllo clinico ed il miglioramento della sua qualità di vita. L'aderenza alla terapia può essere incrementata con strategie educazionali, migliorando la comunicazione e il rapporto di fiducia tra il team assistenziale, il paziente e la sua famiglia.

Accettato per la pubblicazione il 25 marzo 2013.

Corrispondenza: Stefania La Grutta, Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare,
Consiglio Nazionale delle Ricerche, Via U. La Malfa 153, 90146 Palermo;
e-mail: stefania.lagrutta@ibim.cnr.it

Introduzione

Le Linee Guida internazionali raccomandano che lo scopo della gestione dell'asma sia acquisire e mantenere il controllo dei sintomi ed una buona qualità della vita del paziente [1]. Nella maggior parte dei bambini asmatici, basse dosi di steroidi consentono di raggiungere un buon controllo della malattia, mentre in una minoranza di casi è presente elevata morbilità, nonostante l'uso di steroidi ad alte dosi. La condizione di inadeguato o assente controllo dell'asma è causa di un peggioramento della qualità della vita dei pazienti e delle

loro famiglie e di un rilevante impatto sui costi socio-sanitari [2].

Recentemente sono state indagate le possibili cause dello scarso controllo dell'asma grave a dispetto di un'adeguata terapia, definendo il concetto di "asma problematico grave", inteso come asma non controllato, che può comportare il rischio di frequenti riacutizzazioni gravi (o morte) e/o reazioni avverse a farmaci e/o morbilità cronica, in termini di ridotta funzionalità e/o crescita polmonare [3].

Dal punto di vista terapeutico l'asma problematico grave può essere riconosciuto nei casi in cui non si ottiene un adeguato controllo della malattia, nonostante le alte dosi prescritte di steroidi inalatori (fluticasone 500 mg/die o beclometasone 800 mg/die), associate ad almeno un beta-agonista a lunga durata d'azione (LABA) e/o anti-leucotrieni e/o teofillina orale a basse dosi.

L'asma problematico grave comprende tre diverse categorie più o meno sovrapponibili tra loro:

- *asma grave non trattato* nel quale il motivo del non trattamento può dipendere o da una mancata diagnosi o dalla mancata esecuzione della terapia per indisponibilità dei farmaci e/o dei dispositivi necessari, come si realizza più frequentemente nei paesi in via di sviluppo e tra le classi sociali più disagiate;
- *asma grave difficile da trattare* tipico dei paesi ad elevato tenore di vita, nel quale il mancato controllo della patologia è imputabile ad una scarsa compliance del paziente e della famiglia al regime terapeutico o all'uso inappropriato dei dispositivi per la somministrazione dei farmaci o a condizioni ambientali avverse;
- *asma grave resistente alla terapia o asma refrattario* comprende i pazienti sintomatici nonostante un adeguato trattamento e quelli che raggiungono il controllo della malattia soltanto mediante il ricorso a dosaggi più elevati, con il conseguente ed inaccettabile rischio di effetti collaterali.

In tema di asma problematico grave, è necessario prendere in considerazione anche le categorie di "erronea diagnosi" e "asma plus", ovvero asma associato a co-morbilità, quali rinosinusite, obesità, reflusso gastroesofageo, allergie alimentari e problemi psicologici (ansia, depressione, iperventilazione e disfunzione delle corde vocali) [4].

Presentiamo il caso di un'adolescente affetta da asma grave difficile da trattare.

Il caso di Giulia

Giulia, di tredici anni, giunge al nostro ambulatorio di terzo livello di Pneumoallergologia Pediatrica con diagnosi di asma allergica intermittente dall'età di otto anni e dermatite atopica di grado lieve-moderato dall'età di quattro anni.

La richiesta del medico curante è di approfondimento del quadro funzionale respiratorio, per la persistenza di sintomi respiratori diurni e notturni, nonostante la terapia posta in atto con broncodilatatori

al bisogno. In particolare, si pone il sospetto di una progressione della malattia asmatica, verso un maggior grado di severità di malattia, conseguente ad una recente riacutizzazione.

L'anamnesi familiare rivela che il padre è affetto da eczema atopico, mentre quella patologica remota evidenzia nella piccola paziente un *wheezing* ricorrente dall'età di un anno, in occasione di infezioni delle alte vie aeree. L'anamnesi ambientale, volta ad indagare la presenza di fattori di rischio *outdoor* ed *indoor*, riporta che Giulia risiede in una zona urbana ad intenso traffico veicolare, non è esposta al fumo passivo e/o attivo, né a muffa/umidità nell'abitazione e non ha mai posseduto animali domestici.

Giulia frequenta la terza media con scarso profitto e recentemente ha ridotto l'attività sportiva (ginnastica ritmica), che da quattro anni praticava tre volte a settimana con regolarità, per la comparsa di difficoltà respiratoria durante l'esercizio fisico. Durante il colloquio per la raccolta dei dati, emergono evidenti problematiche comportamentali della ragazza, legate alla recente separazione dei genitori. Infatti, la condizione nella quale Giulia vive, a settimane alterne con il padre o con la madre, è causa della gestione autonoma delle prescrizioni terapeutiche per l'asma e per la dermatite.

L'anamnesi patologica prossima riporta un ricovero ospedaliero, avvenuto circa sei mesi prima della nostra valutazione, causato da una riacutizzazione di asma in corso di infezione delle vie respiratorie. All'arrivo in ospedale Giulia lamentava difficoltà respiratoria, tosse produttiva, dolore retro-sternale e cefalea. All'esame obiettivo si rilevava apiressia, aspetto sofferente, pallore cutaneo, occhi anofthalmici, polipnea (frequenza respiratoria di 40 atti/min) con saturazione di ossigeno (SatO₂ 99%) e tachicardia (frequenza cardiaca 120 bpm); all'auscultazione del torace, una netta riduzione del murmure vescicolare a sinistra con sibili e gemiti diffusi nei rimanenti campi polmonari. Per tale condizione Giulia ha eseguito una radiografia del torace, che mostrava la presenza di un addensamento a livello del lobo inferiore polmonare sinistro, accompagnata da un'evidente iperinsufflazione controlaterale e dislocazione del mediastino.

Successivamente, per ulteriore definizione radiografica, Giulia è stata sottoposta ad una tomografia computerizzata (TC) del torace ad alta risoluzione, che ha evidenziato un addensamento

parenchimale omogeneo a banda trasversale a carico del lobo inferiore sinistro, da riferire ad un'atelettasia del segmento postero-basale, conseguente alla verosimile ostruzione bronchiale.

Inoltre, la TC del torace mostrava lo sbandamento del mediastino a sinistra, con l'emidiaframma omolaterale sopraelevato ed un ulteriore piccolo focolaio di addensamento parenchimale in sede paracardiaca destra. La radiografia del torace di controllo, eseguita a distanza di circa dieci giorni dalla prima, evidenziava un modico miglioramento, pur in considerazione della persistenza dell'atelettasia e del lieve sbandamento del mediastino omolaterale.

Durante l'ospedalizzazione Giulia è stata trattata con salbutamolo/ipratropiobromuro (150/30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$) e beclometasone (320 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$) per via inalatoria; ceftriaxone endovena (1 g/die); claritromicina *per os* (15 $\text{mg}/\text{kg}/\text{die}$); betametasona *per os* (0,1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{die}$); omeprazolo *per os* (20 mg/die). Dopo la dimissione avvenuta in ottava giornata di ricovero ed il completamento domiciliare della terapia (salbutamolo/ipratropiobromuro e beclometasone per aerosol e claritromicina *per os*) prescritta per i successivi sette giorni, i controlli eseguiti dal medico curante riportano che Giulia ha prontamente recuperato uno stato di benessere, mantenuto per circa due mesi. Dalla relazione del medico curante, emerge che negli ultimi tre mesi vi è stata una presenza quasi costante di alcuni sintomi respiratori tipici di un mancato controllo della malattia (tosse produttiva al mattino, sibili sotto sforzo e frequenti risvegli notturni), associati ad un uso frequente (maggiore di due volte a settimana) di broncodilatatori a breve durata di azione (oltre a quello già prescritto per la prevenzione del broncospasmo da esercizio fisico), per i quali è stato avviato un trattamento di fondo con steroidi a bassa dose per via aerosolica. Inoltre, i genitori segnalano un sensibile peggioramento dello stato dell'umore, con evidente tendenza all'isolamento rispetto ai coetanei, accompagnato ad un notevole peggioramento del suo rendimento scolastico.

All'esame obiettivo Giulia mostra condizioni generali discrete, peso 41 kg (10° percentile), statura 162 cm (79° percentile); al torace eupnea, sibili espiratori diffusi su entrambi i campi polmonari; all'ispezione la cute si presenta secca, lichenificata con croste ed escoriazioni da lesioni da grattamento, in assenza di segni da sovrainfezione attiva,

localizzate prevalentemente a livello delle pieghe antecubitali e del cavo popliteo (punteggio SCORAD maggiore di 50). La spirometria mostra un volume espiratorio massimo nel primo secondo (FEV_1) minore del 60% del predetto ed un test positivo di broncoreversibilità ($\square+21\%$), eseguito con somministrazione di 400 μg di salbutamolo. I *prick test* evidenziano la positività per *dermatofagoides pt* (pomfo 5 x 5 mm con istamina 4 x 4 mm), ed i valori di misurazione dell'ossido nitrico (FeNO) orale (sulla media di tre misurazioni) risultano pari a 45 ppb.

Sulla base delle indicazioni delle Linee Guida GINA per la classificazione di severità dell'asma prima dell'inizio del trattamento, tenuto conto della storia clinica riferita e dei risultati della spirometria poniamo la diagnosi di "asma grave persistente in soggetto allergico con dermatite atopica severa", vengono contemporaneamente avviati i due piani di trattamento:

- per la dermatite atopica di grado moderato-severo con la prescrizione di uno steroide topico di elevata potenza (mometasone furoato 0,1%, unguento, una volta al giorno per tre giorni), associato ad un inibitore topico della calcineurina (pimecrolimus crema 1%, due volte al giorno per due settimane) ed emollienti in crema (da applicare 15 minuti prima dello steroide), per migliorare la secchezza cutanea e ridurre il prurito;
- per l'asma persistente di grado severo con l'indicazione all'utilizzo dell'associazione (con dispositivo diskus due volte al giorno) di steroide inalatorio ad alto dosaggio (fluticasone propionato, 250 mcg) e broncodilatatore a lunga durata di azione (LABA, salmeterolo xinafoato, 50 mcg), associato ad un breve ciclo (sette giorni) di steroide per via sistemica (prednisone *per os*, 1 mg al giorno per cinque giorni, seguito da dosi scalari).

A completamento della prima visita viene spiegato l'uso ed il significato del picco di flusso espiratorio (PEF) e Giulia viene addestrata all'esecuzione, consigliando la compilazione di un diario del picco di flusso per le successive tre settimane, fino al successivo controllo programmato. Inoltre, sono fornite le indicazioni scritte per la gestione della crisi asmatica, per la premedicazione dell'asma da sforzo, da eseguire prima dell'esercizio fisico programmato e per l'applicazione delle misure di profilassi ambientale.

Ai controlli programmati ogni mese per i successivi tre mesi, Giulia continua a manifestare ripetute

riacutizzazioni delle lesioni cutanee e un ridotto controllo dell'asma, con persistenza di sintomi notturni e ridotta tolleranza allo sforzo, nonostante la prescrizione di un'adeguata terapia e la regolare verifica della corretta tecnica di inalazione.

Inoltre, in accordo con l'andamento clinico, la periodica rivalutazione della funzione polmonare conferma la persistente broncoostruzione di grado moderato, con scarsa broncoreversibilità, insieme con dati del FeNO orale superiori (≥ 35 ppb) ai limiti di normalità; inoltre, i valori di punteggio ACT[®] (Asthma Control Test) si mantengono al di sotto dei limiti indicati per il buon controllo della patologia (≤ 19). L'esame pletismografico, attuato nel sospetto di un danno parenchimale, risulta nella norma, così come la valutazione otorinolaringoiatrica, eseguita nel sospetto di una concomitante patologia in fase attiva (sinusite, rinite allergica grave, etc.) a carico delle vie aeree superiori.

Di fronte a questa condizione di persistente mancato controllo dell'asma, in assenza di complicanze e/o comorbidità, consideriamo di essere di fronte ad un caso di asma difficile da trattare, nel quale la scarsa *compliance* del paziente e della famiglia al regime terapeutico, insieme alle condizioni di manifesto disagio psicologico, derivanti dallo stato di tensione emotiva conseguente alla separazione dei genitori, siano da considerare i principali elementi causali.

In quest'ottica, è stato avviato il percorso dell'educazione terapeutica, comprendente anche numerosi colloqui con una psicologa dell'età evolutiva, che hanno permesso di instaurare un rapporto di fiducia con Giulia ed i suoi genitori, coinvolgendo quest'ultimi nella gestione della malattia.

Il processo di educazione terapeutica per Giulia e i suoi genitori è stato molto impegnativo e lungo, ma durante i sei mesi di presa in carico da parte del nostro team multidisciplinare abbiamo osservato il miglioramento degli indicatori di funzione polmonare (FEV₁ 89%), d'infiammazione delle vie aeree (FeNO 9 ppb) e di controllo dell'asma (ACT 23), nonché il cambiamento favorevole degli indicatori di benessere, con recupero ottimale del rendimento scolastico e il ritorno all'usuale attività fisica.

Discussione

L'asma grave è stata raramente studiata in età pediatrica. Uno studio di coorte ha riportato un dato di prevalenza dello 0,5% in una popolazione generale di bambini di dieci anni di età e del 4,5% tra i bambini con asma [4].

Solo recentemente la WHO (World Health Organization) ha definito l'asma problematico grave, pertanto, ad oggi, anche per l'età pediatrica non esistono registri internazionali, *trial* clinici e studi epidemiologici che possano documentarne l'esatta prevalenza e il reale impatto sociale ed economico.

La predisposizione genetica potrebbe giocare un ruolo nel determinismo di un fenotipo "grave" di asma come riportato da alcuni studi, in cui sembra evidente un'associazione con alcuni geni (IL4 Receptor, Tumor Necrosis Factor, PHD Finger Protein e Cortactin) [4].

I bambini con asma grave, rispetto a quelli con un quadro lieve-moderato, presentano una più severa ostruzione delle vie aeree, una maggiore iperreattività bronchiale alla metacolina, un livello superiore di immunoglobuline E totali ed un maggior numero di cutipositività, elevati livelli di FeNO esalato, suggerendo un ruolo predominante della risposta Th₂ nell'infiammazione delle vie aeree [5]. Il quadro sintomatologico di questi pazienti può essere molto vario, ma riconducibile essenzialmente a quattro quadri clinici:

- *sintomi cronici persistenti* (la maggior parte dei giorni per un periodo uguale o superiore a tre mesi) da ostruzione delle vie aeree con ridotta qualità della vita;
- *riacutizzazioni acute*, anche molto gravi da richiedere almeno un ricovero in terapia intensiva e/o due ricoveri in ospedale, con ricorso a terapia endovenosa e/o il ricorso per più di due volte a terapia corticosteroidica *per os* nell'anno precedente;
- *mancata risposta al test broncodinamico*, dopo adeguata terapia inalatoria steroidea;
- *necessario ricorso a steroidi sistemici* (quotidianamente o anche a giorni alterni) per raggiungere il controllo.

La diagnosi di asma problematico grave viene posta quando il cattivo controllo della patologia è riconducibile ad uno o più fattori quali: comorbidità, scarsa aderenza alla terapia, condizioni ambientali avverse e fattori psicologici. Nel contesto dei pazienti con asma grave è fondamentale riconoscere quelli con asma resistente al trattamento, poiché sono gli unici candidabili a terapie innovative (ad esempio, omalizumab, anti-interleuchina5 e ciclosporina). Tali terapie non sono giustificabili nei casi di asma difficile da trattare, che, come abbiamo già detto, sono da imputare alla scarsa aderenza della

famiglia e del paziente alla terapia convenzionale e alla presenza di avverse condizioni ambientali.

Nei pazienti con asma difficile da trattare la scarsa aderenza alla terapia è spesso riconducibile all'insufficiente comunicazione da parte del medico, ma anche alla cattiva comprensione da parte del paziente delle procedure di somministrazione dei farmaci, in particolare quelle riguardanti la tecnica inalatoria [6].

Poiché l'aderenza alla terapia è un evento dinamico, che tende a modificarsi nel tempo, è importante, da parte del medico che ha in carico il paziente, la verifica periodica della *compliance* in occasione delle visite di controllo [7].

La frequenza delle visite risulta essere associata, infatti, ad una migliore adesione al trattamento, in relazione al miglioramento della percezione del paziente sia del suo stato di controllo della malattia che della volontà del medico di ascoltarlo e di dedicargli tempo [8].

In Pediatria è necessario che, in occasione delle visite di controllo, il medico indaghi su chi sia la persona referente che assume la responsabilità della gestione terapeutica e, in caso di autonomia del paziente, è opportuno valutare la capacità di comprensione dei messaggi trasmessi e di corretta esecuzione delle procedure terapeutiche prescritte [9].

In generale i genitori sono maggiormente coinvolti in misura inversa rispetto all'età del bambino, mentre tendono a delegare agli adolescenti la piena gestione terapeutica della malattia. La responsabilità del paziente aumenta, al contrario, in maniera lineare rispetto all'età, ma subisce un lieve arresto in corrispondenza di momenti importanti dello sviluppo, quali l'adolescenza. La presentazione clinica variabile, la tendenza a negare i sintomi, l'attitudine a comportamenti rischiosi, la bassa *compliance* e i problemi psicologici trovano in quest'età il momento di massima espressione. Infatti, gli adolescenti risultano maggiormente esposti alle riacutizzazioni più gravi e/o fatali e quelli con asma grave, in particolare,

mostrano un declino della funzionalità respiratoria (FEV_1 , FEV_1/FVC , FEF_{50}) più marcato rispetto ai bambini [10].

Le condizioni ambientali giocano un ruolo di primo piano nel mancato raggiungimento del controllo nell'asma difficile. Le azioni rivolte all'abbattimento e/o alla riduzione delle fonti *outdoor* ed *indoor* di esposizione, quali smettere di fumare, l'allontanamento di un animale domestico e le misure di profilassi ambientale per l'acaro della polvere e le muffe vanno incoraggiate. Infatti, l'esposizione agli allergeni così come il fumo attivo e quello passivo possono indurre una resistenza secondaria al trattamento steroideo.

Anche lo stress dei genitori e del paziente può indurre e mantenere un peggioramento dei sintomi, correlabile ad una scarsa *compliance* terapeutica, oltre che ad un meccanismo neuroimmunologico che induce steroidoresistenza [11].

La prognosi dei bambini con asma problematica grave non è ben conosciuta. Due studi longitudinali riportano che il rischio di asma grave in età adulta è correlato alla presenza di asma grave allergica in età pediatrica. I più importanti fattori di rischio per asma grave in età adulta sono il sesso maschile, il riscontro di un quadro ostruttivo alla spirometria e la presenza di atopia [12].

Il caso clinico di Giulia rappresenta il tipico esempio di asma problematico grave difficile da trattare, in cui il mancato controllo dei sintomi è riconducibile alla scarsa aderenza terapeutica della paziente e della famiglia. La realizzazione di un programma di intervento multidisciplinare ha consentito alla nostra paziente di raggiungere un soddisfacente livello di controllo dell'asma, insieme ad un sensibile miglioramento della sua qualità di vita. L'aderenza alla terapia può essere incrementata con strategie educazionali e di *empowerment*, migliorando la comunicazione e il rapporto di fiducia tra il team degli operatori, il paziente e la sua famiglia.

Bibliografia

1. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma: Management and prevention 2012 (update)*. Disponibile su <http://www.ginasthma.com>.
2. Beyhun NE, Soyer OU, Kuyucu S, et al. *A multi-center survey of childhood asthma in Turkey-I: the cost and its determinants*. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 72-80.
3. Bush A, Zar HJ. *WHO universal definition of severe asthma*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 115-121.
4. Hedlin G, Bush A, Carlsen LK, et al. *Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative*. *Eur Respir J* 2010; 36: 196-201.
5. Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, et al. *Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide*. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1218-1225.
6. Kamps AWA, van Ewijk B, Roorda RJ, et al. *Poor inhalation technique, even after inhalation instructions, in children with asthma. Monitoring adherence to beclomethasone in asthmatic children and adolescents through four different methods*. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 39-42.
7. Jentzsch NS, Camargos PA, Colosimo EA. *Monitoring adherence to beclomethasone in asthmatic children and adolescents through four different methods*. *Allergy* 2009; 64: 1458-1462.
8. Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, et al. *Patients with asthma who do not fill their inhaled corticosteroids: a study of primary nonadherence*. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1153-1159.
9. Orrell-Valente JK, Jarlsberg LG, Hill LG, et al. *At what age do children start taking daily asthma medicines on their own?* *Pediatrics* 2008; 122: 1186-1192.
10. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, et al. *Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study*. *Allergy* 2008; 63: 1054-1060.
11. Wright RJ. *Further evidence that the wealthier are healthier: negative life events and asthma-specific quality of life*. *Thorax* 2007; 62: 106-108.
12. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A, et al. *The Melbourne Asthma Study: 1964-1999*. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 189-194.

Salvatore Leonardi, Agnese Castro, Chiara Franzonello, Alessia Gennaro, Angela Lanzafame, Andrea Praticò, Mario La Rosa

Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche, Università di Catania, Azienda Ospedaliera Policlinico "Vittorio Emanuele"

Mycoplasma pneumoniae: dalla polmonite atipica primaria alle complicanze extrapulmonari

Mycoplasma pneumoniae: from primary atypical pneumonia to extrapulmonary complications

Parole chiave: Mycoplasma pneumoniae, polmonite atipica primaria, complicanze extrapulmonari

Keywords: Mycoplasma pneumoniae, primary atypical pneumonia, extrapulmonary complications

Riassunto. Il *Mycoplasma pneumoniae* (MP) è il più comune agente eziologico responsabile di polmonite atipica primaria in bambini in età scolare e giovani adulti. Sebbene la sua prognosi sia benigna sono descritti, con una certa frequenza, casi che vanno incontro a complicanze in sede polmonare ed extrapulmonare. A tal proposito possono essere colpiti potenzialmente tutti gli apparati con complicanze: neurologiche, osteo-articolari, ematologiche, cutanee, oculari, gastrointestinali, renali, urogenitali e cardiache. Viene descritto un caso clinico di polmonite atipica primaria da MP e *stroke* emorragico, risultato poi fatale. Segue una revisione dei casi clinici documentati in Letteratura di infezione da MP con manifestazioni extrapulmonari, la maggior parte delle volte associate al primitivo quadro respiratorio. Gli Autori evidenziano quindi il ruolo primario svolto da questo agente eziologico nell'etiopatogenesi delle complicanze extrapulmonari sia in seguito ad una primitiva patologia polmonare ma anche in assenza di quest'ultima.

Accettato per la pubblicazione il 19 marzo 2013.

Corrispondenza: Salvatore Leonardi, Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche, Università di Catania, Azienda Ospedaliera Policlinico "Vittorio Emanuele", via Santa Sofia 78, 95123 Catania; e-mail: leonardi@unict.it

Introduzione

Il *Mycoplasma pneumoniae* (MP) è uno dei più comuni agenti eziologici di polmonite atipica primaria acquisita in comunità in bambini in età scolare e giovani adulti.

Il quadro clinico è generalmente lieve e a decorso autolimitante con sintomi non specifici come tosse e febbre, associato ad un reperto radiografico di infiltrati interstiziali polmonari. Tuttavia in Letteratura sono documentati numerosi casi di complicanze sia polmonari che extrapulmonari [1]. Nonostante la complessità dei vari meccanismi patogenetici delle manifestazioni extrapulmonari, l'insorgenza di meccanismi autoimmunitari sembra

essere quello preponderante. Ciò può essere spiegato da più fattori: la capacità di penetrare all'interno delle cellule e la presenza di glicoproteine di membrana cross-reagenti con strutture presenti nelle membrane cellulari dell'ospite [2]. Il coinvolgimento del sistema immunitario dunque sembra assumere un ruolo determinante, dato che ad esso si riconducono i fenomeni tromboembolici e il danno vascolare ischemico. Anche la presenza di emoagglutinine "a frigore" (autoanticorpi diretti contro gli antigeni di superficie dei globuli rossi) è espressione di un'attivazione immunitaria [3].

Caso clinico

Un paziente di sei anni d'età è stato ricoverato presso la nostra Unità di Broncopneumologia Pediatrica allo scopo di valutare e trattare un distress respiratorio [4]. L'anamnesi personale risultava negativa per affezioni cardiache o storia d'infezioni ricorrenti; nel gentilizio non erano documentati né malattie vascolari né disordini della coagulazione.

Tre giorni prima il paziente aveva sviluppato febbre, tosse, tachipnea e *wheezing*; tale sintomatologia si era aggravata nonostante il trattamento con una cefalosporina per due giorni. Al momento del ricovero presentava una temperatura di 37,5 °C e una frequenza respiratoria di 45 atti al minuto; all'esame auscultatorio del torace si rilevavano sibili espiratori in entrambi i polmoni con presenza di ronchi e rantoli in entrambi i lobi inferiori.

La radiografia del torace presentava un infiltrato interstiziale in entrambi i polmoni. All'esame emocromocitometrico si rilevavano 7.900 globuli bianchi / mm³ di cui il 70% neutrofilii. Normali erano i seguenti reperti: ematocrito, conta piastrinica, glucosio, creatinina, urea plasmatica ed enzimi epatici. Test di rapida diagnostica virale per influenza, parainfluenza e virus respiratorio sinciziale erano negativi. Si sono invece rilevate positive sia l'emoagglutinine "a frigore", sia gli anticorpi anti-MP nel siero valutati con test rapido di agglutinazione con valori anticorpali di 1 su 160.

Il paziente venne trattato con eritromicina *per os*, e la febbre scomparve insieme ai sintomi respiratori in due giorni. Nonostante il quadro clinico fosse apparentemente regredito, al terzo giorno di trattamento comparvero cefalea, sonnolenza e letargia ingravescente con dispnea, rendendo necessario un trasferimento del paziente in Unità di Terapia Intensiva. Si presentarono tre crisi epilettiche generalizzate trattate con diazepam endovena; l'elettroencefalogramma mostrò attività diffusa ad onde lente; lo stato clinico neurologico e respiratorio precipitarono rapidamente.

L'emogasanalisi del sangue arterioso rilevava pH di 7,45, pCO₂ di 30,1 mmHg e pO₂ di 60 mmHg. L'elettrocardiogramma riportava una tachicardia sinusale con normale ripolarizzazione ventricolare. L'ecocardiogramma era normale.

Si rese necessario ricorrere al Neuroimaging: la tomografia computerizzata cerebrale presentava un'area d'emorragia cerebrale, evidenziabile come ipodensità nel nucleo caudato e capsula interna destra; le scansioni di risonanza magnetica T₂-pesate

mostravano edema cerebrale vasogenico diffuso della materia grigia associato a lesione ischemica del talamo sinistro e dei nuclei lenticolare e caudato, nel territorio d'irrorazione dell'arteria cerebrale media sinistra.

La lesione ischemica al livello del talamo sinistro venne correlata con l'edema cerebrale diffuso e l'erniazione transtentoriale del lobo temporale, con una compressione ipsilaterale. L'angio risonanza magnetica rivelò una riduzione di flusso nell'arteria cerebrale media sinistra.

Nonostante il quadro ischemico-emorragico emerso, tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale, fibrinogeno, D-dimero, proteina S, proteina C, fattore V e antitrombina III erano normali; ed erano assenti anticorpi come anticardiolipina, antifosfolipidi, anticitoplasma, antinucleo e anti-DNA.

I campioni di siero sottoposti a *screening* per anticorpi contro *Herpes Simplex* 1 e 2, morbillo, citomegalovirus, influenza virus, parotite, *Chlamydia* e *Borrelia Burgdorferi* erano negativi. Il titolo anticorpale contro MP nel siero aumentò fino a 1 su 1.280. Il saggio immunoenzimatico sul siero rivelò positive le immunoglobuline (Ig) A (100), le IgM (640) e le IgG (200) contro l'MP.

L'esame del liquido cefalorachidiano rivelò che conta leucocitaria (2*10⁶ cellule/L), glucosio (60 g/L), proteine (25 g/L) e indice CFS-siero dell'albumina (4,8; valori normali 2,0-7,4) erano normali. Nel liquido cefalorachidiano non sono stati trovati antigeni batterici o virali. Il saggio immunoenzimatico rivelò la presenza di IgA specifiche (10), IgG (40) e IgM (160) contro l'MP nel *liquor*.

A seguito del peggioramento delle condizioni neurologiche, venne effettuata una seconda puntura lombare tre giorni dopo che mostrò un aumento di cinque volte di IgM specifiche (800) e un aumento di due volte di IgG specifiche (80) contro l'MP nel *liquor*. Campioni di siero mostrarono inoltre un incremento specifico di IgM (3200) e di IgG (800) contro l'MP. Venne somministrata una terapia antibiotica (ceftriaxone endovena ed eritromicina endovena), diuretici e desametasone, ma il paziente morì una settimana dopo (Figura 1).

Discussione

Introduzione

L'MP, causa del 50% di tutte le pneumopatie in età pediatrica, è tra i più comuni patogeni responsabili delle polmoniti acquisite in comunità (CAP).

Le cellule bersaglio dell'MP sono tipicamente quelle dell'apparato respiratorio ed, in oltre il 50% dei pazienti, l'infezione può interessare anche il tratto respiratorio superiore manifestandosi con faringite, tracheobronchite e in rari casi può coinvolgere l'orecchio e determinare un'otite media acuta o una miringite bollosa o danneggiare le cellule ciliate portando ad una progressiva perdita dell'udito [1, 5-6]. Il decorso clinico è auto-limitante e generalmente favorevole. Il recupero in seguito a tali complicanze è graduale e le alterazioni evidenziate alla radiografia del torace spesso presentano una risoluzione più lenta rispetto al quadro clinico [7]. Tuttavia a questo microrganismo si lega uno spettro di complicanze cliniche sia polmonari che extrapolmonari. I dati della Letteratura riportano che solamente circa il 25% dei pazienti ospedalizzati presenta complicanze extrapolmonari anche in assenza di sintomi respiratori [1, 8-9]. Si suppone che tali complicanze siano la conseguenza di un danno diretto da parte del microrganismo o della risposta immunologica da esso innescata [2]. Si stima dunque che ben il 75% delle manifestazioni extrapolmonari dell'MP sia preceduta o accompagnata da una prima manifestazione polmonare. Questo dato è confermato da una recente *review* [3] in cui vennero descritti tredici soggetti (sette maschi e sei femmine) di età compresa tra due e tredici anni con diagnosi di infezione da MP. In questa casistica la maggior parte dei pazienti si presentò con una sintomatologia respiratoria: il sintomo d'esordio era la tosse in nove casi, faringodinia in due, dispnea in due e *wheezing* in un caso. Inoltre in dieci su tredici pazienti la tosse si accompagnava a temperatura febbrile.

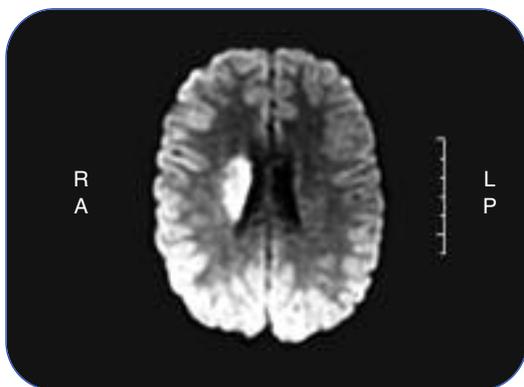


Figura 1 Risonanza magnetica all'encefalo, sequenza DWI: ampia area ischemica a livello del talamo con interessamento parziale dei nuclei lenticolare e caudato con edema peri-lesionale. Modificata da [3].

Manifestazioni neurologiche

Queste si riscontrano nel 7% dei pazienti ospedalizzati per infezione da MP. I sintomi respiratori possono essere lievi e presentarsi come forma parainfettiva o perinfettiva. Nel caso qui descritto, l'emorragia cerebrale si è presentata come forma parainfettiva, in quanto i sintomi neurologici sono comparsi dopo circa tre giorni dall'infezione respiratoria. Il coinvolgimento dell'arteria cerebrale media è già noto in Letteratura, sebbene i casi d'ischemia cerebrale descritti siano soltanto nove, e si manifestino soprattutto con emiparesi e paralisi di Bell [4, 10-18].

Altre manifestazioni frequenti descritte in Letteratura comprendono encefalite, meningite asettica, cerebellite, encefalo-mielite disseminata e sindrome di Guillain-Barré [9, 19, 20-23]. Tra quelle più rare riscontriamo: mielite acuta trasversa, paralisi isolata del nervo abducente, miastenia *gravis* e sindrome di Tourette [24-27]. Plausibile è la possibilità di coinfezione con altri microrganismi, quali *Cytomegalovirus* o *Herpes Simplex virus*, che hanno portato a sindrome di Guillain-Barré ed encefalite [28-30].

La presenza di encefalite tuttavia non è esclusivamente legata alla presenza di una coinfezione, e può sopraggiungere a complicare notevolmente il decorso della patologia esitando in deficit psicomotori cronici e debilitanti e convulsioni ricorrenti nel 25% dei casi. Risulta inoltre fatale nel 10% dei casi, tra cui il nostro: si è verificato il decesso in una settimana nonostante la terapia antibiotica con ceftriaxone ed eritromicina endovena, diuretici e desametasone; trattamento che, secondo quanto riportato da altri Autori [3] ha invece portato ad una completa remissione della sintomatologia con assenza di sequele a lungo termine.

Manifestazioni osteo-articolari

L'esperienza clinica suggerisce una relazione dell'infezione con dolori muscolari, artralgie e polineuropatie, solitamente autolimitantesi soprattutto a seguito della terapia con claritromicina [3]. Singoli studi hanno messo in relazione l'infezione con quadri simili all'artrite idiopatica giovanile e all'artrite reumatoide [31-32]. In più casi si mette in evidenza la chiara relazione delle manifestazioni poliartritiche con la polmonite atipica primaria [3, 33].

Manifestazioni ematologiche

Il meccanismo patogenetico in causa è rappresentato dalla cross-reazione con le agglutinine *a frigore* [2-3]. Data l'implicazione di un'attivazione del sistema immunitario, l'uso di antibiotici non giova all'evoluzione clinica. I quadri più frequenti comprendono anemia emolitica, coagulazione intravascolare disseminata, porpora trombotica trombocitopenia e sindrome di Raynaud [1, 34].

Manifestazioni cutanee

Colpiscono il 25% circa dei pazienti e presentano un decorso autolimitante. L'MP è stato riconosciuto come l'agente infettivo più comune della sindrome di Stevens-Johnson (SJS) in cui solitamente il classico *rash* e il coinvolgimento della mucosa orale accompagnano i segni e i sintomi dell'infezione respiratoria primitiva [35]. Altre manifestazioni comprendono eritema nodoso, maculo-papulare, vescicolare, orticarioide e multiforme, necrolisi epidermica tossica e pitiriasi rosea [9, 36-38]. La vasculite è un evento raro [3].

Manifestazioni oculari

Sono rare nei bambini e spesso non vengono identificate in quanto non associate al quadro polmonare, bensì si presentano come forme post virali, che comprendono manifestazioni come congiuntivite, uveite anteriore, paralisi del nervo ottico e abducente, retinite, irite, edema periorbitario ed essudati retinici secondari a vasculite [1-3].

Manifestazioni gastrointestinali

Sono presenti nel 25% dei casi e comprendono: nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, perdita di peso ed epatomegalia. Le patologie che più si associano all'infezione respiratoria sono epatite e pancreatite [1], e il correlato aumento di tempo di protrombina (PT) e di tempo di protrombina parziale (PTT) potrebbe predisporre il paziente a fenomeni emorragici. Inoltre sono stati documentati casi di infarto splenico associato ad anticorpi antifosfolipidi [39] ed è stata documentata esacerbazione delle malattie infiammatorie croniche intestinali [1, 40].

Manifestazioni renali e urogenitali

Raramente si riscontra glomerulonefrite membranoproliferativa, nefrite acuta interstiziale ed ematuria isolata [41]. Un solo caso di priapismo

è stato documentato ed è riconducibile allo stato di ipercoagulabilità indotto dall'emoagglutinine *a frigore* [42].

Manifestazioni cardiache

Sono poco frequenti e soprattutto rappresentate da miocardite, pericardite, difetti di conduzione e aritmie [43-46].

Complicanze polmonari

Si manifestano in presenza di polmonite atipica primaria, complicandone il quadro, e consistono in: fibrosi polmonare interstiziale, polmonite necrotizzante, ascesso polmonare, empiema polmonare, pleuriti, bronchiolite obliterante e sindrome di Swyer-James [3, 47-54].

Diagnosi e terapia

La diagnosi d'infezione da MP è particolarmente facilitata dalla presenza della sua manifestazione più frequente, ovvero la polmonite atipica primaria. Solo nel 25% dei casi l'infezione, presentandosi sotto la veste delle manifestazioni extrapolmonari, presenta una maggiore difficoltà diagnostica in quanto i dati di laboratorio sono spesso aspecifici [55].

Il criterio diagnostico di elezione è il movimento sierologico specifico di classe IgM e IgG in combinazione ad una proteina C-reattiva (PCR) positiva eseguita sull'espettorato [56]. I principali esami utilizzati per la diagnosi comprendono sierologia, emoagglutinine *a frigore*, biologia molecolare e coltura.

Tra gli esami sierologici vengono solitamente impiegati: fissazione del complemento (FC), immunofluorescenza indiretta (IFA), test rapido di agglutinazione e test immunoenzimatico (EIA). Essendoci la possibilità di repertare anticorpi negativi nel siero per i primi sette-dieci giorni, è opportuno utilizzare la tecnica del doppio campione, cioè l'esame comparativo di due campioni di siero prelevati a distanza di due settimane. Le IgM si innalzano dopo due settimane dall'inizio dei sintomi, raggiungono il picco in quattro-sei settimane e diminuiscono fino a non essere più dosabili nel siero dopo dodici-ventisei settimane. Le IgG si innalzano dopo poche settimane e possono permanere per diversi mesi. Le IgA rappresentano il miglior indicatore d'infezione recente [1, 57].

Per quanto riguarda la ricerca delle emoagglutinine *a frigore*, queste sono presenti nel 60% dei casi, compaiono dopo due-tre settimane dall'inizio dell'infezione e permangono per due-tre mesi. Il limite di tale metodica risiede nella possibilità di fattori che influenzino il movimento anticorpale, come infezioni batteriche o virali, malattie autoimmuni, emolinfopatie, epatopatie e la stessa terapia antibiotica [58-59].

La biologia molecolare, mediante tecnica PCR o utilizzo di sonde a DNA, permette la ricerca di componenti del batterio stesso nei campioni biologici; tuttavia in tessuti come quello renale o liquido cefalorachidiano è difficile dimostrare la presenza del batterio.

La coltura non è consigliata per la bassa sensibilità, i lunghi tempi di esecuzione e per i costi. Il trattamento d'elezione prevede l'impiego di macrolidi, quali azitromicina ed eritromicina [1, 8-9], sebbene molte forme regrediscano senza alcun trattamento [19].

Tale classe di antibiotici sarebbe particolarmente appropriata anche nelle forme neurologiche, in virtù di una documentata attività antinfiammatoria sulle citochine a livello del liquido cefalorachidiano; in caso di encefalomielite disseminata è indicata terapia con immunoglobuline endovena o plasmaferesi eventualmente in associazione al corticosteroide.

Conclusioni

La maggior parte delle infezioni sostenute da MP sono associate al tipico quadro di polmonite atipica primaria. Nel 75% dei casi le manifestazioni extrapolmonari si presentano associate al quadro respiratorio, mentre nel restante 25% l'infezione ha una primaria localizzazione extrapolmonare in assenza di sintomi respiratori.

È dunque necessario considerare la possibile implicazione dell'MP in patologia in cui le manifestazioni cliniche non sono precedute da infezione respiratoria. Tale tipo di presentazione rende la diagnosi difficoltosa e spesso ritardata. Occorre quindi sottolineare il ruolo subdolo che talvolta questo germe può giocare nell'etiologia di quadri clinici estremamente gravi, non sempre associati ad una primitiva malattia respiratoria (Figure 2-3).

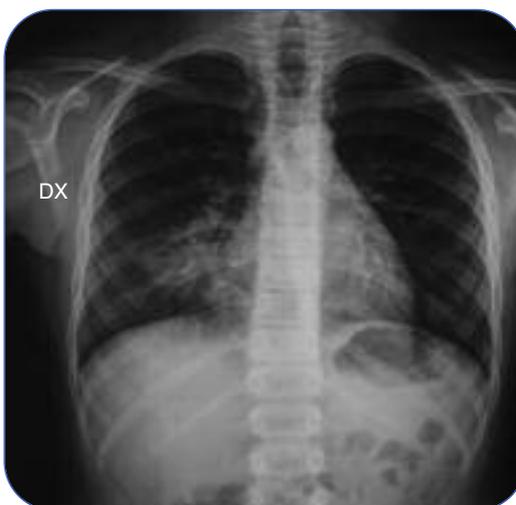


Figura 2 Radiografia al torace: area ovalare radiotrasparente in regione ilare-parailare destra. Modificata da [3].

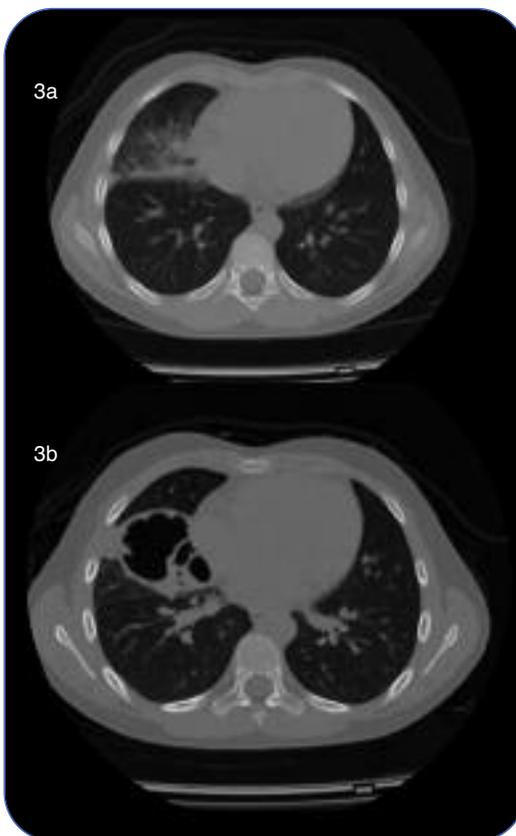


Figura 3 Tomografia assiale computerizzata al torace: cavità aerea, settata, con minute bolle aeree contigue (3a), circondata da uno strato di parenchima polmonare atelettatico (3b). Modificata da [3].

Bibliografia

1. Vervloet LA, Marguet C, PA Moreira Camargos. *Infection by Mycoplasma Pneumoniae and its importance as an etiological agent in childhood community-acquired pneumonias*. Braz J Infect Dis 2007; 11 (5): 507-514.
2. Waites KB, Balish MF, Atkinson TP. *New insights into the pathogenesis and detection of Mycoplasma Pneumoniae infections*. Future Microbiol 2008; 3: 635-648.
3. Leonardi S, Praticò AD, Pecoraro R, et al. *Mycoplasma Pneumoniae: non solo polmonite atipica primaria. Esperienza personale e revisione della letteratura - Mycoplasma pneumoniae, not only primary atypical pneumonia. Personal experience and literature review*. RIGIP - Rivista Italiana di Genetica e Immunologia Pediatrica - Italian Journal of Genetic and Pediatric Immunology 2010; 3 (1): 12.
4. Leonardi S, Pavone P, Rotolo N, et al. *Stroke in two children with Mycoplasma Pneumoniae infection a causal or casual relationship?* The pediatric infectious disease journal 2005; 24 (9): 843-845.
5. Storgaard M, Tarp B, Ovesen T, et al. *The occurrence of Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma Pneumoniae, and herpesviruses in otitis media with effusion*. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 48 (2): 97-99.
6. Schönweiler B, Held M, Schönweiler R. *Cochlear hearing loss following Mycoplasma Pneumoniae infection*. Laryngorhinootologie 2001; 80 (3): 127-131.
7. Marseglia GL. *Infettivologia pediatrica. Malattie emergenti e riemergenti*. Milano: UTET 1997: 67-74.
8. Waites KB. *New concepts of Mycoplasma Pneumoniae infections in children*. Pediatr Pulmonol 2003; 36: 267-278.
9. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma Pneumoniae and Its Role as a Human Pathogen*. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 697-728.
10. Fu M, Wong KS, Lam WW, et al. *Middle cerebral artery occlusion after recent Mycoplasma pneumoniae infection*. J Neurol Sci 1998; 157: 113-115.
11. Antachopoulos C, Liakopoulou T, Palamidou F, et al. *Posterior cerebral artery occlusion associated with Mycoplasma pneumoniae infection*. Eur J Neurol 2003; 17: 55-57.
12. Ryu JS, Kim HJ, Sung IY, et al. *Posterior cerebral artery occlusion after Mycoplasma pneumoniae infection associated with genetic defect of MTHFR C677T*. J Child Neurol 2009; 13 (7): 891-894.
13. Down AB, Grace R, Rees WD. *Cerebral infarction associated with Mycoplasma pneumoniae infection*. Lancet 1987; 2: 567.
14. Parker P, Puck J, Fernandez F. *Cerebral infarction associated with Mycoplasma pneumoniae*. Pediatrics 1981; 67: 373-375.
15. Fu M, Wong KS, Lam WW, et al. *Middle cerebral artery occlusion after recent Mycoplasma pneumoniae infection*. J Neurol Sci 1998; 157: 113-115.
16. Ovetchkine P, Brugières P, Seradj A, et al. *An 8-year-old-boy with acute stroke and radiological signs of cerebral vasculitis after recent Mycoplasma pneumoniae infection*. Scand J Infect Dis 2002; 34: 307-309.
17. Ang CW, Tio-Gillen AP, Groen J, et al. *Cross-reactive anti-galactocerebroside antibodies and Mycoplasma pneumoniae infections in Guillain-Barré Syndrome*. Journal of Neuroimmunology 2002; 130: 179-183.
18. Papaevangelou V, Falaina V, Syriopoulou V, et al. *Bell's palsy associated with Mycoplasma pneumoniae infection*. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 1024-1026.
19. Yi U, Kurul SH, Çakmakçı H, et al. *Mycoplasma Pneumoniae: nervous system complications in childhood and review of the literature*. Eur J Pediatr 2008; 167: 973-978.
20. Riedel K, Kempf VAJ, Bechtold A, et al. *Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) due to Mycoplasma Pneumoniae infection in an adolescent*. Infection 2001; 29: 240-242.
21. Yamashita S, Ueno K, Hashimoto Y, et al. *A case of acute disseminated encephalomyelitis accompanying Mycoplasma Pneumoniae infection*. No To Shinkei 1999; 51: 799-803.
22. Ginestal RC, Plaza JF, Callejo JM, et al. *Bilateral optic neuritis and Guillain-Barré syndrome following an acute Mycoplasma Pneumoniae infection*. J Neurol 2004; 251: 767-768.

- 23.** Lacroix LE, Galetto A, Haenggeli CA, et al. *Delayed recognition of Guillain-Barré syndrome in a child: a misleading respiratory distress.* J Emerg Med 2010; 38 (5): 59-61.
- 24.** Csàbi G, Komáromy H, Hollódy K, et al. *Transverse Myelitis as a rare, serious complication of Mycoplasma Pneumoniae Infection.* Pediatr Neurol 2009; 41: 312-313.
- 25.** Wang CH, Chou ML, Huang CH. *Benign isolated abducens nerve palsy in Mycoplasma Pneumoniae infection.* Pediatr Neurol 1998; 18: 71-72.
- 26.** Felice KJ, Di Mario FJ, Conway SR. *Postinfectious myasthenia gravis: report of two children.* J Child Neurol 2005; 20: 441-444.
- 27.** Müller N, Riedel M, Blendinger C, et al. *Mycoplasma Pneumoniae infection and Tourette's syndrome.* Psychiatry Res 2004; 129: 119-125.
- 28.** Christie LJ, Honarmand S, Talkington F, et al. *Pediatric Encephalitis: What is the role of Mycoplasma pneumoniae?* Pediatrics 2007; 120: 305-313.
- 29.** Tsiodras S, Kelesidis TH, Kelesidis I, et al. *Central nervous system manifestations of Mycoplasma Pneumoniae infections.* J Infect 2005; 51: 343-354.
- 30.** Greco F, Salvo V, Sorge A, et al. *Co-infection with Mycoplasma pneumoniae and cytomegalovirus resulting in an acute demyelinating polyneuropathy in a pediatric patient.* Turk J Pediatr 2007; 49 (3): 331-333.
- 31.** Harjacek M, Ostojic J, Djakovic RO. *Juvenile spondyloarthropathies associated with Mycoplasma Pneumoniae infection.* Clin Rheumatol 2006; 25: 470-475.
- 32.** Haier J, Nasralla M, Franco AR, et al. *Detection of Mycoplasma pneumoniae in blood of patients with rheumatoid arthritis.* Rheumatology 1999; 38: 504-509.
- 33.** Davis CP, Cochran S, Lisse J, et al. *Isolation of Mycoplasma Pneumoniae from synovial fluid samples in a patient with pneumonia and polyarthritis.* Arch Intern Med 1988; 148: 969-970.
- 34.** Daxböck F, Liebenstein KZ, Burgmann H, et al. *Severe hemolytic anemia and excessive leukocytosis masking Mycoplasma pneumoniae.* Ann Hematol 2001; 80: 180-182.
- 35.** Modesto AM, Reyes CS, Calabuig ME, et al. *Stevens-Johnson syndrome associated with atypical pneumonia.* Arch Bronconeumol 2003; 39: 373-375.
- 36.** Kano Y, Mitsuyama Y, Hirahara K, et al. *Mycoplasma pneumoniae infection-induced erythema nodosum, anaphylactoid purpura, and acute urticaria in 3 people in a single family.* J Am Acad Dermatol 2007; 57 (2): 33-35.
- 37.** Orlandini V, Dega H, Dubertret L. *Cutaneous vasculitis revealing a Mycoplasma Pneumoniae infection.* Press Med 2004; 33 (19): 1365-1366.
- 38.** Wu CC, Kuo HC, Yu HR. *Association of acute urticaria with Mycoplasma Pneumoniae infection in hospitalized children.* Ann Allergy Asthma Immunol 2009; 103: 134-139.
- 39.** Witmer CM, Steenhoff AP, Shah SS, et al. *Mycoplasma Pneumoniae, Splenic Infarct, and Transient Antiphospholipid Antibodies: A New Association?* Pediatrics 2007; 119: 292-295.
- 40.** Baseman JB, Tully JG. *Mycoplasmas: sophisticated, reemerging and burdened by their notoriety.* Emerg Infect Dis 1997; 3: 21-32.
- 41.** Said MH, Layani MP, Colon S, et al. *Mycoplasma Pneumoniae-associated nephritis in children.* Pediatr Nephrol 1999; 13: 39-44.
- 42.** Hirshberg SJ, Charles RS, Ettinger JB. *Pediatric priapism associated with Mycoplasma pneumoniae.* Urology 1996; 47: 745-746.
- 43.** Duthoit G, Ou P, Sidi D, et al. *Mycoplasma Pneumoniae myopericarditis in children.* Arch Mal Coeur Vaiss 2006; 99 (5): 511-513.
- 44.** Umenoto M, Fujii I, Take H. *Advanced atrio-ventricular block associated with atrial tachycardia caused by Mycoplasma Pneumoniae infection.* Acta Paediatr Jpn 1995; 37 (4): 518-520.
- 45.** Agarwala BN, Ruschhaupt DG. *Complete heart block from Mycoplasma Pneumoniae infection.* Pediatric Cardiol 1991; 12 (4): 233-236.
- 46.** Maia IL, Nicolau JC, Machado MN, et al. *Prevalence of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma Pneumoniae in different forms of coronary disease.* Arq Bras Cardiol 2009; 92 (6): 405-411, 422-428, 439-445.

- 47.** Leonardi S, Del Giudice MM, Spicuzza L, et al. Lung abscess in a child with *Mycoplasma Pneumoniae* infection. *Eur J Pediatr* 2010; 169 (11): 1413-1415.
- 48.** Chiou CC, Liu YC, Lin HH, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection complicated by lung abscess, pleural effusion, thrombocytopenia and disseminated intravascular coagulation. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 327-329.
- 49.** Defilippi A, Silvestri M, Tacchella A, et al. Epidemiology and clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. *Respir Med* 2008; 102: 1762-1768.
- 50.** De Vos M, Van der Streaten M, Druyts E. *Mycoplasma pneumoniae* as a cause of pneumonia, lung abscess and pleural effusion: a case report. *Infection* 1976; 4: S58-S59.
- 51.** Hammerschlag M. *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14 (2): 181-186.
- 52.** Micheau P, Llanas C, Rancè F, et al. Abces du poumon à *Mycoplasma pneumoniae* chez un adolescent. *Arch Pediatr* 2002; 9 (6): 606-609.
- 53.** Oermann C, Sockrider MM, Langston C. Severe necrotizing pneumonitis in a child with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24 (1): 61-65.
- 54.** Siret D, Picherot G. Pneumopathie à *Mycoplasma pneumoniae* chez un enfant de quatre ans avec abcedation bulleuse transitoire du lobe inferieur droit. *Arch Pediatr* 2000; 7 (4): 391-395.
- 55.** Souliou E, Almasri M, Papa A, et al. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma Pneumoniae* respiratory tract infections in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 513-515.
- 56.** Sànchez-Vargas FM, Gòmez-Duarte OG. *Mycoplasma pneumoniae*-an emerging extra-pulmonary pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 105-115.
- 57.** Andreu LM, Molinos AS, Fernandez RG, et al. Serologic diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24 (1): 19-23.
- 58.** Johnson S. Possible autoantibody complications in *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (10): 1246.
- 59.** Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 263-273.

Amelia Licari, Alessia Marseglia, Elena Labò, Maria Chiara Leoni, Davide Caimmi, Silvia Caimmi, Gian Luigi Marseglia

Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche,
Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo"

Polmonite eosinofila cronica: descrizione di un caso pediatrico

Chronic pulmonary eosinophilia: description of a pediatric case

Parole chiave: polmonite eosinofila cronica, malattie polmonari eosinofile, lavaggio bronco-alveolare

Keywords: *chronic eosinophilic pneumonia, eosinophilic lung diseases, bronchoalveolar lavage*

Riassunto. Le patologie eosinofile del polmone comprendono un gruppo eterogeneo di condizioni caratterizzate da eosinofilia nel sangue periferico e/o nel polmone. Le polmoniti eosinofile sono quadri patologici estremamente rari in età pediatrica, soprattutto le forme primarie, caratterizzati dall'aumentato numero di eosinofili nel sangue periferico, nel tessuto polmonare, nell'espettorato e nel liquido di lavaggio broncoalveolare. Queste forme si presentano con sintomatologia respiratoria, evidenza di anomalie radiografiche e rischio di manifestazioni sistemiche. La presentazione clinica non è dirimente e, come nel caso clinico presentato, la diagnosi viene posta dopo l'esclusione delle forme secondarie, che sono comunemente più frequenti.

Accettato per la pubblicazione il 19 marzo 2013.

Corrispondenza: Gian Luigi Marseglia, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo", viale Golgi 2, 27100 Pavia; e-mail: gl.marseglia@smatteo.pv.it

Caso clinico

Una bambina di sette anni è giunta alla nostra osservazione con una storia di tosse persistente da circa tre anni, in assenza di febbre. In precedenza, era stata seguita presso un altro Centro per bronchiti asmatiformi ricorrenti e trattata con steroidi inalatori, broncodilatatori e antileucotrieni con parziale beneficio.

L'anamnesi patologica remota era negativa per coinvolgimento di altri organi o apparati; circa due mesi prima veniva riferita una polmonite diagnosticata radiologicamente a livello del lobo superiore destro e trattata con antibioticotera. Non venivano riferite allergie, né patologie degne di nota nell'anamnesi familiare; aveva eseguito le vaccinazioni di legge, la crescita era regolare. Alla prima osservazione la bambina presentava condizioni generali discrete, cute roseo-pallida e mucose normoidratate. Era tachipnoica (frequenza respiratoria 30 atti/min) in assenza di importante

impegno dei muscoli respiratori e all'auscultazione del torace erano presenti fischi e sibili diffusi e crepitii bilaterali; la restante obiettività clinica era nei limiti di normalità. La temperatura corporea era 36,2 °C. È stata quindi effettuata una spirometria, che mostrava un quadro ostruttivo con FEV₁ ridotto (75%), capacità vitale nei limiti (87% del predetto) e test di broncodilatazione significativo (FEV₁ +14%). Gli esami ematici eseguiti mostravano leucocitosi con ipereosinofilia (21%) e indici di flogosi aumentati. L'analisi del sangue periferico non mostrava anomalie della componente cellulare.

In considerazione della storia positiva per infezioni respiratorie ricorrenti, venivano eseguiti altri esami tra cui l'intradermoreazione secondo Mantoux e il test del sudore, che erano negativi, ma anche il dosaggio delle immunoglobuline e delle sottoclassi IgG e la tipizzazione delle sottopopolazioni linfocitarie, che erano nella norma.

Per escludere le più comuni cause in età pediatrica di ipereosinofilia venivano effettuati: esame coproparassitologico, *scotch test* risultati negativi; la valutazione allergologica con *skin prick test* era negativa, ma il dosaggio delle IgE totali risultava però aumentato rispetto ai valori di riferimento per età (940 UI/L).

La radiografia del torace metteva in evidenza un'opacità alveolare nel lobo superiore sinistro; tale reperto è stato confermato dalla tomografia computerizzata ad alta risoluzione che mostrava, oltre all'opacità apicale a vetro smerigliato, anche un quadro di infiammazione alveolare bilaterale in assenza di linfadenomegalie ilari (Figura 1).

È stata quindi eseguita anche la valutazione broncoscopica: le vie aeree presentavano infiammazione diffusa e tappi di muco ostruenti i segmenti inferiori; la valutazione microscopica dei campioni prelevati evidenziava una prevalenza della componente cellulare eosinofila (60%) con un numero significativo di cristalli di Charcot-Leyden (Figura 2). L'indagine microbiologica del liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) non ha evidenziato presenza di parassiti, batteri (o micobatteri), virus o miceti.

Alla luce dei riscontri clinici e di laboratorio, abbiamo quindi orientato la diagnosi verso le patologie eosinofile del polmone. È stata quindi esclusa l'aspergillosi broncopolmonare allergica poiché i *prick test* e le IgE specifiche per *Aspergillo fumigatus* erano negativi. Sono stati poi valutati l'autoimmunità, in particolare, ANA, anti ds-DNA e ANCA che risultavano negativi. Alla luce di questi reperti, in considerazione del quadro clinico e per l'assenza del coinvolgimento di altri organi, è stata esclusa anche la sindrome di Churg-Strauss.

Per esclusione è quindi stata posta diagnosi di polmonite eosinofila cronica idiopatica. La bambina è stata sottoposta a terapia steroidea ad alte dosi di prednisone 2 mg/kg/die per via orale. Tale dosaggio è stato poi scalato progressivamente dopo tre mesi e sospeso ai sei mesi di terapia; al termine è stata introdotta terapia inalatoria con fluticasone propionato per altri sei mesi con buon controllo dei sintomi.

I sintomi clinici sono regrediti completamente dopo la prima settimana di terapia steroidea; dopo tre mesi è stata ripetuta la tomografia computerizzata del torace che non mostrava alterazioni parenchimali significative. È stata inoltre ripetuta la spirometria che mostrava recupero della funzionalità respiratoria con aumento contestuale della

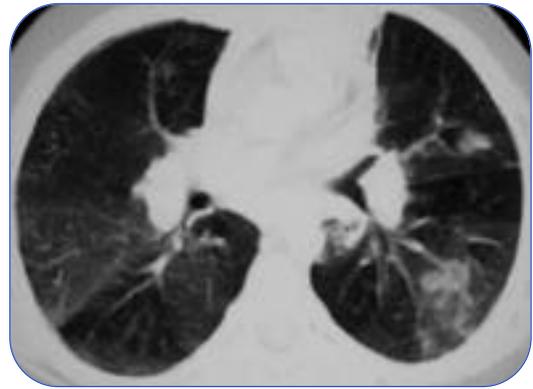


Figura 1 Tomografia computerizzata ad alta risoluzione prima del trattamento.

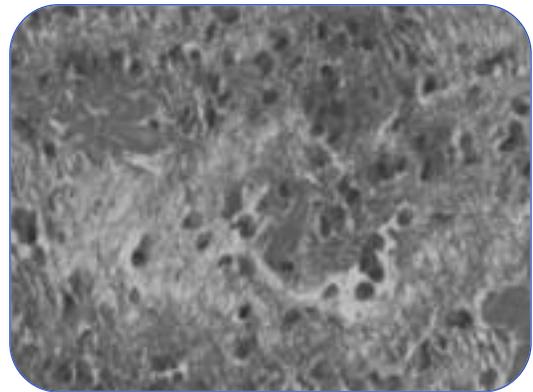


Figura 2 Eosinofili e cristalli di Charcot-Leyden nel lavaggio bronco-alveolare.

capacità vitale (95%) e del FEV₁ (98%). Dopo la sospensione della terapia steroidea è stata eseguita una rivalutazione broncoscopica che ha permesso di valutare direttamente la buona risposta al trattamento (eosinofili nel BAL inferiore al 2%).

Discussione

Le patologie eosinofile del polmone comprendono un gruppo eterogeneo di condizioni caratterizzate da eosinofilia nel sangue periferico e/o nel polmone (Tabella 1). Le polmoniti eosinofile si caratterizzano per l'aumentato numero di eosinofili nel sangue periferico, nel tessuto polmonare, nell'espettorato e nel liquido di BAL. Si presentano con sintomatologia respiratoria, evidenza di anomalie radiografiche e rischio di manifestazioni sistemiche.

Sotto l'aspetto fisiopatologico, esse rappresentano il risultato dell'infiltrazione del tessuto polmonare

da parte degli eosinofili, che costituiscono meno del 2% della popolazione cellulare del BAL di soggetti normali, mentre la percentuale può raggiungere il 5-25% delle cellule nel BAL in varie condizioni. Una popolazione di eosinofili superiore al 25% nel BAL, invece, è indice sicuro di polmonite eosinofila. A livello polmonare, gli eosinofili vengono reclutati ed attivati da parte dell'IL-5, che ne inibisce anche l'apoptosi; gli eosinofili reclutati degranulano nell'interstizio e a livello alveolare con rilascio di mediatori come proteina basica maggiore, proteina cationica, neurotossine con conseguente danno tissutale. Il successivo rilascio di leucotrieni porta a broncospasmo che, unitamente alle secrezioni bronchiali presenti nelle vie respiratorie, determina un quadro ostruttivo.

Le polmoniti eosinofile sono quadri estremamente rari in età pediatrica, soprattutto nelle forme primarie. Spesso, come nel nostro caso, la diagnosi viene posta dopo l'esclusione delle forme secondarie, che sono comunque più frequenti (Tabella 2). La clinica, spesso, non è dirimente: tosse secca, non produttiva, febbre, dispnea; l'obiettività toracica è caratterizzata da fischi, sibili e crepitii ma anche ronchi.

La polmonite eosinofila cronica può colpire soggetti di ogni età, ma è più frequente negli adulti (età media pari a 45 anni). È più frequente nel sesso femminile (femmine:maschi = 2:1); l'asma sembra rappresentare un fattore di rischio, essendo presente nel 50% dei soggetti affetti. I sintomi possono essere insidiosi, rendendosi completamente manifesti in un periodo di tempo che può arrivare fino a sette-otto mesi; essi possono comprendere febbre, sudorazione notturna, perdita di peso, tosse tipicamente non produttiva e broncospasmo. Alcuni pazienti possono presentare linfoadenopatie o epatomegalia.

Il parametro costante è l'aumentata conta eosinofila, spesso marcatamente aumentata. Gli indici di flogosi così come le IgE totali risultano aumentati. I parametri di funzionalità respiratoria valutati alla spirometria evidenziano più spesso un quadro di tipo ostruttivo, ma talvolta anche restrittivo o misto; la valutazione della capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO, *diffusion lung carbon monoxide*) è di ulteriore ausilio diagnostico, in quanto ridotta in quasi tutti i casi.

L'indagine chiave per la diagnosi è l'esame del liquido di BAL, che mostra una popolazione di eosinofili maggiore del 25% in presenza di linfociti aumentati. Le indagini radiologiche sono altresì essenziali per la diagnosi ma anche per monitorare il paziente dopo la terapia; queste evidenziano infiltrati a vetro smerigliato o aree di consolidamento più frequentemente bilaterali ma non solo, come nel nostro caso.

La risposta alla terapia steroidea ad alte dosi avviene, come descritto nei pochi casi presenti in Letteratura, puntualmente nei primi giorni di trattamento; la risoluzione dei reperti radiografici è descritta invece dopo dieci-venti giorni dall'inizio dello stesso. La terapia steroidea va scalata gradualmente dopo i primi sei mesi di terapia per prevenire le ricadute, che avvengono in un terzo dei pazienti, soprattutto in quelli affetti da asma; la durata media del trattamento descritto in Letteratura è di 19 mesi. In alcuni pazienti è stata descritta un'evoluzione verso la sindrome di Churg-Strauss, ipotizzando un *overlapping* tra le due patologie. Ciononostante, la prognosi a lungo termine è favorevole nella maggior parte dei pazienti.

Tabella 1 Malattie polmonari con eosinofilia.

Primitive
• Polmonite eosinofila acuta
• Polmonite eosinofila cronica
• Malattie sistemiche con eosinofilia ed interessamento polmonare: Vasculite di Churg-Strauss Sindromi ipereosinofiliche
Secondarie
• Aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA)
• Asma
• Malattie autoimmuni
• Bronchiolite obliterante
• Disordini del tessuto connettivo
• Reazioni a farmaci e/o tossici
• Bronchite eosinofila
• Polmonite da ipersensibilità
• Infezioni
• Neoplasie

Tabella 2 Diagnosi differenziale delle patologie polmonari eosinofile secondarie. GM-CSF, fattore di crescita per granulociti e macrofagi; IL, interleuchina; Ig, immunoglobulina.

Forme secondarie

Farmaci: ampicillina, aspirina, beclometasone dipropionato, bleomicina, captopril, carbamazepina, claritromicina, clofibrato, diflofenac, GM-CSF, ibuprofene, IL-2, IL-3, mezzi di contrasto iodati, metotrexate, minociclina, naprossene, nitrofurantoina, penicillamina, penicillina, pentamidina, fenitoina, sulfalazina, tamoxifene, tetraciclina

Elmintiasi a localizzazione polmonare

- Passaggio transpolmonare di larve elmintiche (sindrome di Loeffler): *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*
- Disseminazione ematogena di larve elmintiche: *Trichinella spiralis*, *Schistosoma*, *Toxocara canis*, *Strongyloides disseminata*
- Invasione parenchimale diretta: *Paragonimus westermani*
- Eosinofilia polmonare tropicale - Filaria

Aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA)

Criteri classici di diagnosi (stilati per i pazienti affetti da fibrosi cistica)

- Deterioramento clinico acuto e subacuto non attribuibile ad altra causa
- IgE totali maggiori di 1000 IU/ml, in assenza di terapia steroidea
- Skin prick test positivi o presenza di IgE specifiche per *Aspergillo fumigatus*
- IgG specifiche positive per *Aspergillo fumigatus*
- Anomalie di nuova o recente insorgenza alla radiografia del torace o alla tomografia computerizzata del torace, resistenti alla terapia antibiotica o alla fisioterapia respiratoria

Sindrome di Churg-Strauss

- Storia di asma
- Interessamento polmonare: infiltrati transitori irregolari; infiltrazione eosinofila degli alveoli, dell'interstizio e dei vasi; granulomi necrotizzanti e non; angite eosinofila
- Vasculite sistemica con interessamento di due o più organi extra-polmonari: arterie e vene di piccolo-medio calibro, vasculite eosinofila
- Sintomi nasali: rinite allergica, pansinusite
- Interessamento cutaneo: rash maculo-papulare, petecchie, porpora, ecchimosi, noduli cutanei e sottocutanei alle estremità e al cuoio capelluto
- Interessamento cardiaco: ipertensione, pericardite, insufficienza cardiaca
- Interessamento gastrointestinale: dolore addominale, diarrea, sanguinamento, ostruzione
- Neuropatia periferica
- Interessamento del sistema nervoso centrale
- Infarto cerebrale
- Interessamento ematologico: eosinofili maggiore di 1.500/mcL
- Interessamento radiologico: infiltrati polmonari transitori alla radiografia del torace, opacità a vetro smerigliato, setti lineari e ispessimento della parete bronchiale alla tomografia computerizzata del torace

Sindromi ipereosinofile (Hypereosinophilia syndromes, HES)

- Variante mieloproliferativa: eosinofilia clonale
- Variante linfocitaria: popolazione linfocitaria clonale
- Familiare
- Non definita: benigna, episodica, complessa
- Overlap: patologie gastroenteriche associate ad eosinofilia,
- Associata a: sindrome di Churg-Strauss, mastocitosi sistemica, malattie infiammatorie croniche intestinali, sarcoidosi, HIV

Bibliografia

1. Allen JN, Davis WB. *Eosinophilic lung diseases*. Am J Resp Crit Care Med 1994; 150: 1423-1438.
2. Weller PF. *Eosinophilia and eosinophil-related disorders*. In: Adkinson Jr NF, Yunginger JW, Busse WW, et al. (eds). *Middleton's Allergy: Principles & Practice*, 7th ed. Mosby: Philadelphia; 2009: 859-877.
3. Alberts WM. *Eosinophilic interstitial lung disease*. Curr Opin Pulm Med 2004; 10 (5): 419-424.
4. Rose DM, Hrcir DE. *Primary eosinophilic lung diseases*. Allergy Asthma Proc 2013; 34: 19-25.
5. Rao M, Steiner P, Rose JS, et al. *Chronic eosinophilic pneumonia in a one-year-old child*. Chest 1975; 68: 118-120.
6. Wubbel C, Fulmer D, Sherman J. *Chronic eosinophilic pneumonia: a case report and national survey*. Chest 2003; 123:1763-1766.
7. Minakuchi M, Niimi A, Matsumoto H, et al. *Chronic eosinophilic pneumonia: treatment with inhaled corticosteroids*. Respiration 2003; 70 (4): 362-366.
8. Marchand E, Cordier JF. *Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia*. Semin Respir Crit Care Med 2006; 27: 134-141.

Anna Naclerio¹, Fabio Antonelli¹, Paolo Cavaliere¹, Luigi Masini¹, Enrico Melillo¹, Mariachiara Petagna¹, Claudio Orlando², Roberta Kosova³, Fulvio Esposito¹

¹ UOC Pneumologia Pediatrica, AORN "Santobono-Pausillipon-Annunziata", Napoli; ² Servizio di Endoscopia Bronchiale. AORN "Santobono-Pausillipon-Annunziata", Napoli; ³ Dipartimento di Pediatria. AOU "Federico II", Napoli

Una falsa asma difficile. Descrizione di un caso di stenosi tracheale da carcinoma mucoepidermoide

*A false difficult asthma.
Report of a case of tracheal stenosis
from a mucoepidermoid carcinoma*

Parole chiave: asma, trachea, carcinoma mucoepidermoide, spirometria

Keywords: asthma, trachea, mucoepidermoid carcinoma, spirometry

Riassunto. Il carcinoma mucoepidermoide delle vie aeree rappresenta una condizione molto rara in età pediatrica e si manifesta con un quadro di sintomi respiratori aspecifici come tosse, dispnea, *wheezing* recidivanti e/o poco responsivi al trattamento. Per tale ragione la diagnosi spesso è tardiva. Presentiamo il caso di M., una bambina di sei anni e mezzo, giunta alla nostra osservazione per un quadro di asma bronchiale scarsamente responsiva al trattamento con broncodilatatori e cortisonici per via inalatoria. La sintomatologia era caratterizzata anche da modica dispnea, prevalentemente notturna. Illuminante è stata la spirometria che mostrava una curva "mozzata" con bassi valori percentuali del PEF (*Peak Expiratory Flow*) e scarsa risposta al test di reversibilità con broncodilatatore. In virtù di tale quadro veniva praticata broncoscopia, con riscontro di una massa plurilobata a 5 cm dal piano glottico, ostruente il lume tracheale per il 90% diagnosticata dall'esame biptico come carcinoma mucoepidermoide di basso grado. La tomografia computerizzata *total body* ha escluso la presenza d'infiltrazione della parete tracheale. La paziente ha subito un intervento palliativo di rimozione broncoscopica mediante laser e un successivo intervento chirurgico di resezione tracheale con anastomosi termino-terminale.

Accettato per la pubblicazione il 23 marzo 2013.

Corrispondenza: Fabio Antonelli, Via D. Fontana 135, 80131 Napoli;
e-mail: fabantonelli@libero.it

Introduzione

Il carcinoma mucoepidermoide delle vie aeree rappresenta una condizione molto rara in età pediatrica. In Letteratura ne sono descritti solo pochi casi. I sintomi d'esordio sono aspecifici e possono includere: tosse, dispnea, *wheezing* ed infezioni ricorrenti delle basse vie. Descriviamo il caso di una paziente di sei anni e mezzo, venuta alla nostra osservazione con la diagnosi di asma poco responsiva al trattamento farmacologico.

Caso clinico

M., età cronologica sei anni e sette mesi, giunge alla nostra osservazione per un quadro di asma scarsamente responsiva al trattamento con broncodilatatori e cortisonici per via inalatoria. L'anamnesi familiare risulta negativa sia per patologie respiratorie che per condizioni di atopia o allergia. La bambina, la cui anamnesi fisiologica e patologica remota è completamente negativa, presenta da circa sei mesi un quadro caratterizzato da episodi

ricorrenti di tosse non produttiva, talora associata a febbre con reperto auscultatorio di moderata broncostenosi. Il pediatra curante ha, alla luce delle caratteristiche cliniche, diagnosticato un'asma bronchiale, e prescritto terapia con fluticasone e montelukast a dosi standard.

Nonostante tale trattamento la paziente ha continuato a presentare ricorrenza della sintomatologia respiratoria. Nell'ultimo mese insorge una modica dispnea sia a riposo che sotto sforzo, prevalentemente notturna. Si rende evidente inoltre una riduzione dell'appetito con conseguente perdita di peso. Circa due settimane prima del ricovero presso il nostro reparto, la paziente era stata ricoverata in un altro reparto della nostra Azienda, per un quadro di bronchite asmatiforme, caratterizzato da tosse, febbre (temperatura corporea 37,5 °C) e dispnea a riposo. All'auscultazione toracica si rileva un reperto broncostenotico diffuso a tutto l'ambito polmonare, con saturimetria nella norma (saturazione di ossigeno (O₂) 98% in aria ambiente).

Gli esami praticati avevano evidenziato un lieve incremento degli indici di flogosi (velocità di eritrosedimentazione (VES) 29 mm e proteina C reattiva (PCR) 16,5 mg/L), un emocromo con formula nella norma fatta eccezione per il riscontro di neutrofilia (neutrofilo 86%). La paziente aveva inoltre praticato una radiografia (RX) del torace, con un'evidenza di accentuazione della trama polmonare ilo-perilare bilaterale più evidente a destra ed a sede basale paracardiacomolaterale, in assenza di focolai parenchimali.

Nel corso di tale ricovero erano state escluse altre condizioni in grado di determinare una sintomatologia respiratoria ricorrente e/o non responsiva al trattamento quali immunodeficienze (immunoglobuline (IgE) totali e sottopopolazioni linfocitarie nella norma), fibrosi cistica (test del sudore negativo) e tubercolosi (intradermoreazione secondo Mantoux negativa). Erano state escluse, inoltre, infezioni delle vie respiratorie (RX del torace e sierologia per *Mycoplasma* e *Chlamydia*) e condizioni di atopia/sensibilizzazione nei confronti di aero-allergeni (IgE totali nella norma e *prick test* per aero-allergeni negativi).

La paziente aveva ricevuto nel corso di tale ricovero una terapia con macrolide *per os*, betametasona per via orale e salbutamolo per via inalatoria, con parziale miglioramento del quadro clinico e del reperto auscultatorio. La paziente veniva dimessa

con una terapia di fondo con fluticasone più salmeterolo in spray predosato (50/100 mcg/*bid*) e montelukast (5 mg/*die*) ed indirizzata al nostro ambulatorio di Pneumologia pediatrica.

Alla visita ambulatoriale, a distanza di circa due settimane da tale ricovero, la paziente si presenta in condizioni cliniche generali mediocri, con febbre da due giorni, lieve dispnea con saturazione di O₂ nella norma e quadro auscultatorio toracico di broncostenosi diffusa, associata a rantoli a piccole bolle in sede basale destra. Visto il quadro clinico si decide di ricoverare la paziente nel nostro reparto. Una nuova radiografia del torace mostra: "iperespansione polmonare bilaterale; accentuazione della trama vascolobronchiale bilaterale con sfumato addensamento parenchimale in basale destra" (Figura 1).

Le indagini laboratoristiche di routine evidenziano una leucocitosi neutrofila (globuli bianchi 27.780/□ neutrofilo 86%) e un incremento degli indici di flogosi (VES 32 mm, PCR 103 mg/L). La paziente viene posta in terapia antibiotica con amoxicillina *per os* e salbutamolo per via inalatoria. Risolto rapidamente l'episodio febbrile, la paziente viene sottoposta ad ulteriori indagini per chiarire il quadro clinico di asma di lunga durata e resistente alla terapia convenzionale. Viene praticata pH-impedenzometria delle 24 ore, che risulta negativa. Nonostante la paziente si dimostrasse poco collaborante all'esecuzione delle indagini diagnostiche, è stata praticata una spirometria con test di reversibilità (Figura 2).



Figura 1 Radiografia del torace: iperespansione polmonare bilaterale; accentuazione della trama vascolobronchiale bilaterale con sfumato addensamento parenchimale in basale destra.

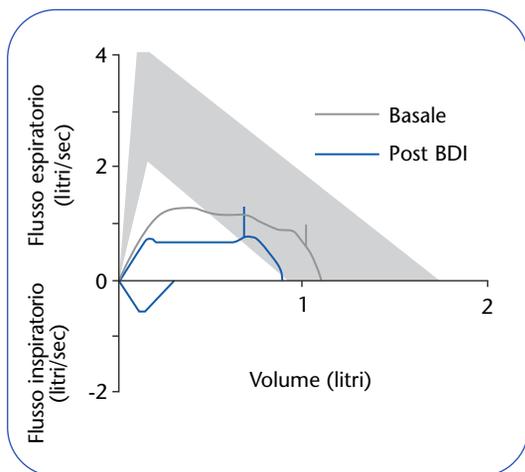


Figura 2 Spirometria.

Come è possibile osservare dalla Figura 2, si riscontra una curva espiratoria mozzata con marcata riduzione del picco di flusso espiratorio (20% del teorico), diminuzione del volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV₁ 58% del teorico) e del flusso espiratorio forzato fra il 25% e il 75% della capacità vitale forzata (FEF_{25-75%} 69% del teorico). Al test di broncodilatazione con salbutamolo abbiamo rilevato un netto incremento del FEV₁ (88%) e del FEF_{25-75%} (68%) ed un modico incremento del PEF (39%), che rimaneva chiaramente al di sotto dei valori normali con un inalterata morfologia della curva spirometrica.

Alla luce di tali risultati si è ipotizzato che il quadro fosse attribuibile ad una patologia ostruttiva extra-polmonare intratoracica e abbiamo deciso per tale ragione di praticare un approfondimento diagnostico mediante broncoscopia, nel sospetto di una malformazione vascolare o di una massa tracheale endogena o esogena (corpo estraneo?). La broncoscopia rileva una massa tracheale plurilobata a 5 cm dal piano glottico aggettante nel lume, ostruente per il 90% il lume tracheale (Figura 3).

In corso di broncoscopia è stato praticato esame biptico. Considerato il forte sospetto di neoplasia tracheale, per la stadiazione della patologia, abbiamo praticato una tomografia computerizzata (TC) total-body con somministrazione di mezzo di contrasto, risultata negativa per la presenza di metastasi linfonodali o sistemiche, confermando la presenza di una "neof ormazione espansiva grossolanamente rotondeggiante di aspetto polipoide-sessile di densità solida, vascolarizzata, con ampia base di

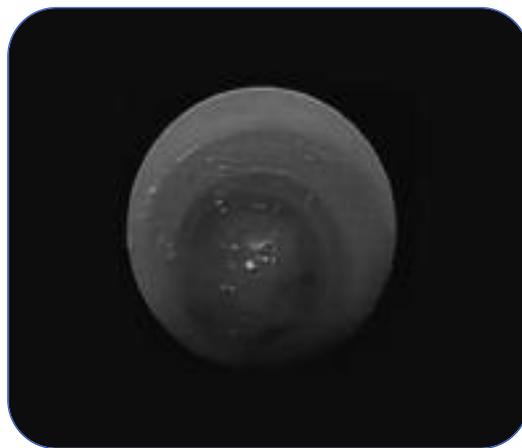


Figura 3 Immagine broncoscopica: presenza di massa plurilobata ostruente per il 90% il lume della trachea.

impianto che interessa la parete laterale sinistra e posterolaterale sinistra della trachea. Tale neof ormazione è contenuta nella parete della trachea senza superarla" (Figura 4).

L'esame istologico del prelievo biptico praticato in corso di broncoscopia ha permesso di porre una diagnosi di carcinoma mucoepidermoide di basso grado. Considerata l'ingravescenza del quadro clinico con importante dispnea, si è deciso, nell'attesa della pianificazione dell'intervento chirurgico, di praticare una rimozione palliativa in corso di broncoscopia mediante laser del tumore tracheale, senza rimozione della base d'impianto (Figura 5). La paziente è stata successivamente inviata presso un'altra Struttura per l'intervento chirurgico di rimozione del tumore con successiva ricostruzione della trachea.



Figura 4 Scansione di una tomografia computerizzata al torace. Si nota una neof ormazione espansiva grossolanamente rotondeggiante di aspetto polipoide-sessile di densità solida, vascolarizzata, con ampia base di impianto che interessa la parete laterale sinistra e posterolaterale sinistra della trachea. Tale neof ormazione è contenuta nella parete della trachea senza superarla.

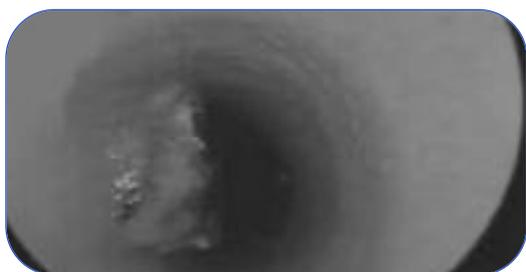


Figura 5 Immagine broncoscopica dopo la rimozione palliativa mediante laser della massa tracheale.

Discussione

Il quadro clinico descritto appare di particolare interesse, oltre che per la rarità della patologia, anche perché pone l'accento sulla diagnosi differenziale dell'asma bronchiale. L'asma bronchiale è, infatti, patologia ad alta frequenza, ma che risponde nella maggior parte dei casi al trattamento farmacologico convenzionale. Il mancato successo terapeutico, soprattutto in una paziente in età scolare non allergica, deve sempre fare pensare ad un'ipotesi diagnostica alternativa [1].

Nel caso da noi descritto, la terapia iniziale con flucicasona per via inalatoria e montelukast a dosi standard, non ha migliorato la sintomatologia. Anche il successivo tentativo terapeutico con salmeterolo in associazione al flucicasona non ha migliorato il quadro clinico. Inoltre il succedersi di flogosi delle basse vie aeree con indici di flogosi elevati pone ulteriormente la necessità di valutare diagnosi differenziali rispetto all'asma bronchiale non atopica.

Nel nostro caso il ricorso all'esame broncoscopico, dirimente per la diagnosi, è stato indotto dal particolare quadro spirometrico. Infatti, pur in un soggetto non particolarmente collaborante, l'appiattimento della curva espiratoria con una drastica riduzione del PEF è quasi patognomonico di ostruzione delle vie aeree extra-toraciche. Inoltre al miglioramento del FEV₁ e del FEF_{25-75%}, dopo broncodilatazione, non ha corrisposto una significativa variazione del PEF. Alla luce della diagnosi, le infezioni respiratorie ricorrenti, frequenti negli ultimi mesi di malattia, possono essere ricondotte all'alterazione della *clearance* muco-ciliare dovuta all'ostruzione tracheale [2].

I tumori della trachea sono molto rari in età pediatrica. Insieme al tumore carcinoide, il carcinoma mucoepidermoide rappresenta il tumore più frequente delle vie aeree nei bambini, ma costituisce

solo lo 0,2% di tutti i tumori dell'apparato respiratorio [3]. Si tratta di un tumore che origina dalle cellule dei dotti escretori delle ghiandole sieromucose delle vie aeree e si manifesta generalmente come una formazione polipoide ricoperta dal normale epitelio delle vie respiratorie, localizzato più comunemente a livello bronchiale piuttosto che tracheale [4].

La sede d'interessamento tipica di questo istotipo tumorale è però costituita dalle ghiandole salivari. Il carcinoma mucoepidermoide si classifica come tumore di basso, intermedio o alto grado; sulla base del grado di atipia cellulare e del rapporto tra cellule mucose ed epidermoidi [5]. In età pediatrica si tratta generalmente di tumori di basso grado, con conseguente basso rischio di metastatizzazione linfonodale.

Il quadro clinico di presentazione di tale tumore è piuttosto aspecifico e rappresentato da segni e sintomi indicativi di ostruzione delle vie aeree [6]. I bambini manifestano in maniera variabile sintomi quali tosse, dispnea, *wheezing*, stridore e, più raramente, il quadro clinico si può complicare con la comparsa di emottisi. Vi può essere inoltre una storia di polmoniti recidivanti nella stessa sede, bronchite cronica o atelettasie, più tipicamente in caso di localizzazione bronchiale. Altri sintomi descritti sono rappresentati da febbre, dolore toracico e perdita di peso. Dai casi riportati in Letteratura, si può evincere che spesso si pone una diagnosi erronea di asma bronchiale e i pazienti vengono, quindi, trattati con broncodilatatori inalatori e corticosteroidi per via sistemica, interpretando la persistenza della sintomatologia come un'asma "di difficile gestione".

Ad indirizzare verso la necessità di un approfondimento diagnostico è la scarsa risposta della sintomatologia alla terapia specifica o l'ingravescenza della stessa che, in alcuni casi, evolve fino ad un quadro d'insufficienza respiratoria da ostruzione sub-totale delle vie aeree. Pertanto, alla luce dell'aspecificità della sintomatologia, il ritardo diagnostico è comune [7], essendo in alcuni casi riportato in una tempistica anche di due anni dalla comparsa delle manifestazioni cliniche alla diagnosi. Tale ritardo risulta essere aggravato dal comportamento di tali tumori, generalmente a lenta crescita, e dal fatto che la sintomatologia si manifesta in maniera più evidente con un'ostruzione del lume tracheale superiore al 50% [8].

Dal punto di vista diagnostico il *gold standard* è rappresentato dalla broncoscopia, che permette di porre una diagnosi istologica mediante la biopsia della lesione. In alcuni rari casi descritti in Letteratura, per la tendenza al sanguinamento del tumore, non è possibile praticare l'esame biotico. In tale situazione l'esame citologico del lavaggio bronco-alveolare non aiuta purtroppo nella diagnosi definitiva, essendo il tumore ricoperto dal normale epitelio respiratorio.

È prevalentemente la clinica a guidare nella valutazione dell'indicazione alla broncoscopia. La radiografia del torace non identifica, infatti, la presenza di alterazioni caratteristiche dei tumori delle vie aeree; piuttosto talora è possibile evidenziare anomalie aspecifiche, quali atelettasie o bronchiectasie, che pongono l'indicazione ad un maggior approfondimento diagnostico. La TC del torace è invece utile in quanto permette sia di identificare che di localizzare la presenza di un tumore tracheo-bronchiale. Permette inoltre di valutare i rapporti del tumore con la parete delle vie aeree, la presenza di infiltrazione tumorale e di metastasi linfonodali.

Risulta, pertanto, indispensabile per una corretta stadiazione della neoplasia, anche se essa non rappresenta un'indagine di primo livello. Le prove di funzionalità respiratoria sono altresì utili nell'identificare la presenza di condizioni di ostruzione, che, poco caratteristiche dell'asma bronchiale, guidano nell'iter diagnostico verso l'esecuzione dell'esame broncoscopico. Tuttavia, non sempre la presenza del tumore comporta un'alterazione di tali indagini, essendo riportati casi in cui la spirometria e la curva flusso-volume risultavano nei limiti della

norma, nonostante la presenza di un'ostruzione significativa del lume tracheo-bronchiale [9].

Per quanto riguarda la strategia terapeutica, trattandosi prevalentemente di tumori di basso grado, con conseguente basso rischio di metastasi a distanza, il trattamento è di tipo chirurgico, senza necessità di ricorrere a una terapia adiuvante, se non in casi selezionati, peraltro rarissimi in età pediatrica, di tumori di alto grado. È stato evidenziato un maggior rischio di ricorrenza nel caso di una rimozione broncoscopica della lesione, per cui la strategia più adeguata è rappresentata dall'intervento chirurgico di rimozione della lesione *in toto*, con gli anelli cartilaginei corrispondenti e una successiva anastomosi termino-terminale della trachea. Nel caso di una localizzazione bronchiale sono descritti interventi di segmentectomia e in alcuni casi di lobectomia [6]. La prognosi è buona in caso di riuscita dell'intervento, con un basso rischio di recidiva. In uno studio di Molina è riportata una sopravvivenza dell'87% a cinque anni [3], mentre altri studi riportano una sopravvivenza del 100%, per questo tipo di tumore [10].

Tuttavia, tali pazienti vanno seguiti mediante un adeguato *follow-up*, che preveda l'esecuzione di broncoscopie e TC di controllo. Essendo molto basso il numero di casi riportati, ci sono poche evidenze su quali siano i tempi e le modalità del *follow-up*. Tuttavia un gruppo di lavoro tedesco ha proposto una strategia di *follow-up* che preveda controlli clinici ogni tre mesi per i primi due anni, ogni sei mesi per i due anni successivi e quindi annualmente, con esecuzione di TC e broncoscopia due, sei e dodici mesi dopo l'intervento [11].

Bibliografia

1. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British Guideline on the Management of Asthma*. Thorax 2008; 63 (Suppl 4): iv1-iv121.
2. Van der Schans CP. *Bronchial Mucus Transport*. Respir Care 2007; 52 (9): 1150-1156.
3. Molina JR, Aubry MC, Lewis JE, et al. *Primary salivary gland-type lung cancer: spectrum of clinical presentation, histopathologic and prognostic factors*. Cancer 2007; 110: 2253-2259.
4. Al-Qahtani AR, Di Lorenzo M, Yazbeck S. *Endobronchial tumors in children: Institutional experience and literature review*. J Pediatr Surg 2003; 38: 733-736.
5. Desai DP, Mahoney EM, Miller RP, et al. *Mucoepidermoid of the trachea in a child*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1998; 45 (3): 259-263.
6. Papiashvili M, Ater D, Mandelberg A, et al. *Primary mucoepidermoid of the trachea in a child*. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012; 15: 311-313.
7. Romão RL, de Barros F, Maksoud Filho JG, et al. *Malignant tumor of the trachea in children: diagnostic pitfalls and surgical management*. J Ped Surg 2009; 44: E1-E4.
8. Macchiarini P. *Primary tracheal tumors*. Lancet Oncol 2006; 7: 83-91.
9. Giusti RJ, Flores RM. *Mucoepidermoid carcinoma of the bronchus presenting with a negative chest X-ray and normal pulmonary function in two teenagers: two case reports*. Pediatr Pulmonol 2004; 37: 81-84.
10. Wildbrett P, Horras N, Lode H, et al. *Mucoepidermoid carcinoma of the lung in a 6-year old boy*. Afr J Paediatr Surg 2012; 9: 159-162.
11. Neville HL, Hogan AR, Zhuge Y, et al. *Incidence and outcomes of malignant pediatric lung neoplasms*. J Surg Res 2009; 156: 224-230.

Conferenze e meeting

Conferences and meetings

APRILE 2013

Il neonato che non respira: rianimazione neonatale

Bolzano, 8-9 aprile 2013
 Segreteria organizzativa
 A.I.C.P. - Bolzano
 Tel. 338.3679494
 Fax 0472.206358
 E-mail: monikastablum@yahoo.it

15° Congresso Nazionale SIAIP (Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica)

Guardando al futuro
 Napoli, 11-13 aprile 2013
 Segreteria organizzativa
 iDea congress - Roma
 Tel. 06.36381573
 Fax 06.36307682
 E-mail: info@ideacpa.com

Patologie Allergiche e Respiratorie 8° Corso teorico Pratico di Pneumologia e Allergologia

Agrigento, 13 aprile 2013
 Omniacongress - Agrigento
 Tel. 0922 602911
 Fax 0922.1836320
 E-mail: iscrizioni@omniacongress.com

Mi piace... Pediatria

Piacenza, 13 aprile 2013
 Segreteria organizzativa
 iDea congress - Roma
 Tel. 06.36381573
 Fax 06.36307682
 E-mail: info@ideacpa.com

Insubria Pneumologica 2013:

Asma oggi

Varese, 18-19 aprile 2013
 Segreteria organizzativa
 iDea congress - Roma
 Tel. 06.36381573
 Fax 06.36307682
 E-mail: info@ideacpa.com

Incontri Pneumologici XIII edizione

Scanno (L'Aquila), 18-21 aprile 2013
 Segreteria organizzativa
 FASI - Roma
 Tel. 06.97605610
 Fax 06.97605650
 E-mail: info@fasiweb.com

III Congresso nazionale AIMAR 7th International Conference

Scanno (L'Aquila), 18-21 aprile 2013
 Segreteria organizzativa
 Dynamicon - Milano
 Tel. 02.89693784
 Fax 02.201176
 E-mail: pneumologia@dynamiccommunications.it

Insubria Pneumologica 2013:

Asma oggi

Djerba (Tunisia), 23-26 aprile 2013
 Segreteria organizzativa
 MGM Congress - Napoli
 Tel. 081.5454285
 Fax 081.5465507
 E-mail: info@mgmcongress.org

Format 2013:

**Laboratorio di interattività
tra livelli specialistici pediatrici**

Verona, 26-27 aprile 2013

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**IX Congresso Nazionale SIAM
Società Italiana per gli Aerosol
in Medicina**

**I Congresso Internazionale,
Nanotech Medicine**

Roma, 26-27 aprile 2013

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

Pediatria a Cefalù

Cefalù (Palermo), 27-30 aprile 2013

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**Incontro nazionale di Neonatologia
e Pediatria**

Sorrento (Napoli), 29 aprile-1° maggio 2013

Segreteria organizzativa

Maliga Viaggi ed Organizzazione Eventi - Napoli

Tel. 081.7282538

Fax 081.7663029

E-mail: maligaeventi@olitre.it

MAGGIO 2013

**69° Congresso Nazionale SIP
Società Italiana di Pediatria
A misura di bambino**

Bologna, 8-10 maggio 2013

Segreteria organizzativa

Biomedica - Milano

Tel. 02.45498282

Fax 02.45498199

www.biomedica.net

**Problemi aperti in Medicina respiratoria:
Confronto con gli esperti.**

**Edizione speciale: Dalla diagnosi
al trattamento**

**Congresso Nazionale della Scuola
di Specializzazione
in Malattie dell'Apparato Respiratorio
Università di Catania**

Cannizzaro (Catania), 10-11 maggio 2013

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**II Congresso nazionale SIAATIP
Società Italiana di Anestesia, Analgesia
e Terapia Intensiva Pediatrica**

Squillace (Catanzaro), 23-25 maggio 2013

Segreteria organizzativa

Chronos Organizzazione ed Eventi - Catanzaro

Tel. 0961.744565-707833

Fax 0961.709250

E-mail: laura@organizzazionechronos.it

**X Giornata nazionale
della prevenzione delle malattie
cardiovascolari e respiratorie**

Roma, 24-25 maggio 2013

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**Roma Pediatria
Quarta edizione**

Roma, 25-26 maggio 2013

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

EFA AGM 2013

Roma, 31 maggio 2013

Segreteria organizzativa

EFA European Federation of Allergy Disease

Patients' Associations - Bruxelles (Belgio)

Tel. +32.2.2272712

Fax +32.2.2183141

E-mail: info@efanet.org

Il bambino allergico ed i farmaci

Firenze, 31 maggio-1° giugno 2013

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**IV Congresso regionale SIPPS
e I Congresso regionale SIMRI**

Catania, 31 maggio-1° giugno 2013

Segreteria organizzativa

MEC Congress - Catania

Tel. 095.533366

E-mail: info@meccongress.com

GIUGNO 2013**Congresso Regionale della SIAIC
Società di Allergologia
ed Immunologia Clinica**

Catania, 7-8 giugno 2013

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

Lo specialista ORL e il pediatra

Napoli, 8 giugno 2013

Segreteria organizzativa

Elleci Convention&Planning - Pozzuoli (Napoli)

Tel. 081.3031025

E-mail: elliciconvention@gmail.com

19-21 settembre 2013

XVII Congresso Nazionale

della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Bolzano - Bozen

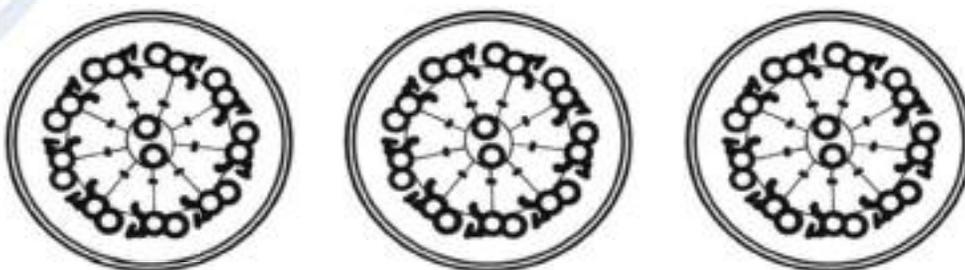




ERS EUROPEAN
RESPIRATORY
SOCIETY
every breath counts

21-23 November 2013 (Naples, Italy)

Primary ciliary dyskinesia: sharing knowledge and experience across Europe



EDUCATIONAL AIMS

This course aims to provide participants with practical guidance for suspecting, screening and diagnosing primary ciliary dyskinesia (PCD).

TOPICS

- Epidemiology and burden of PCD
- Screening tools and diagnostic procedures
- PCD genetics
- Major clinical presenting features
- Diagnostic challenges in PCD (genetics, upper and lower airways disease with particular attention to the differential diagnosis of non-CF bronchiectasis in adults and in children)
- PCD treatment, including chest physiotherapy
- Quality of life from physicians, patients and families perspectives
- PCD in adult life with particular attention to fertility issues
- Future of cilia research in Europe

TARGET AUDIENCE

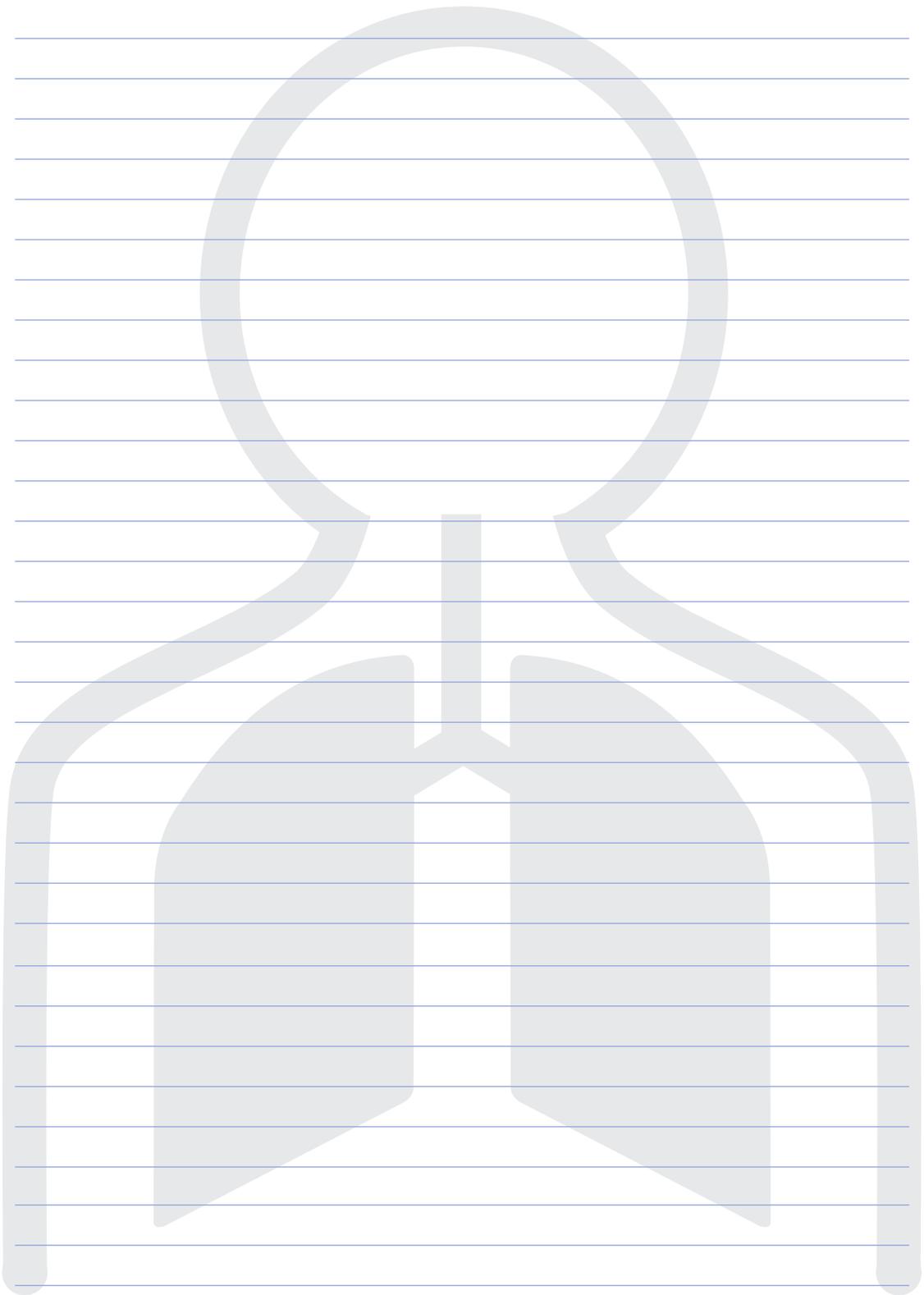
- General paediatricians
- Paediatric and adult pulmonologists
- Ear, nose and throat specialists
- Paediatric and adult allergists
- Pathologists

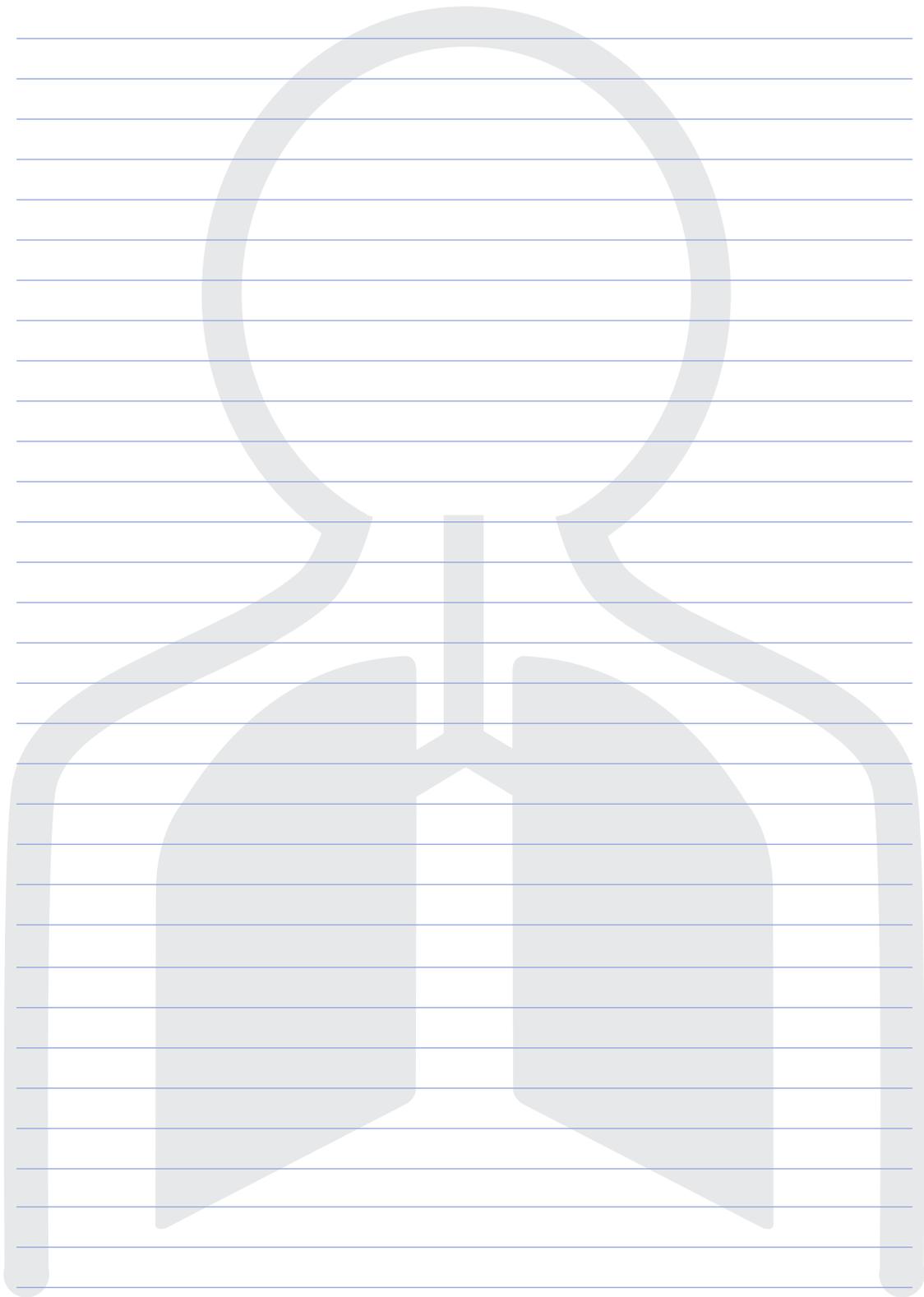
VENUE

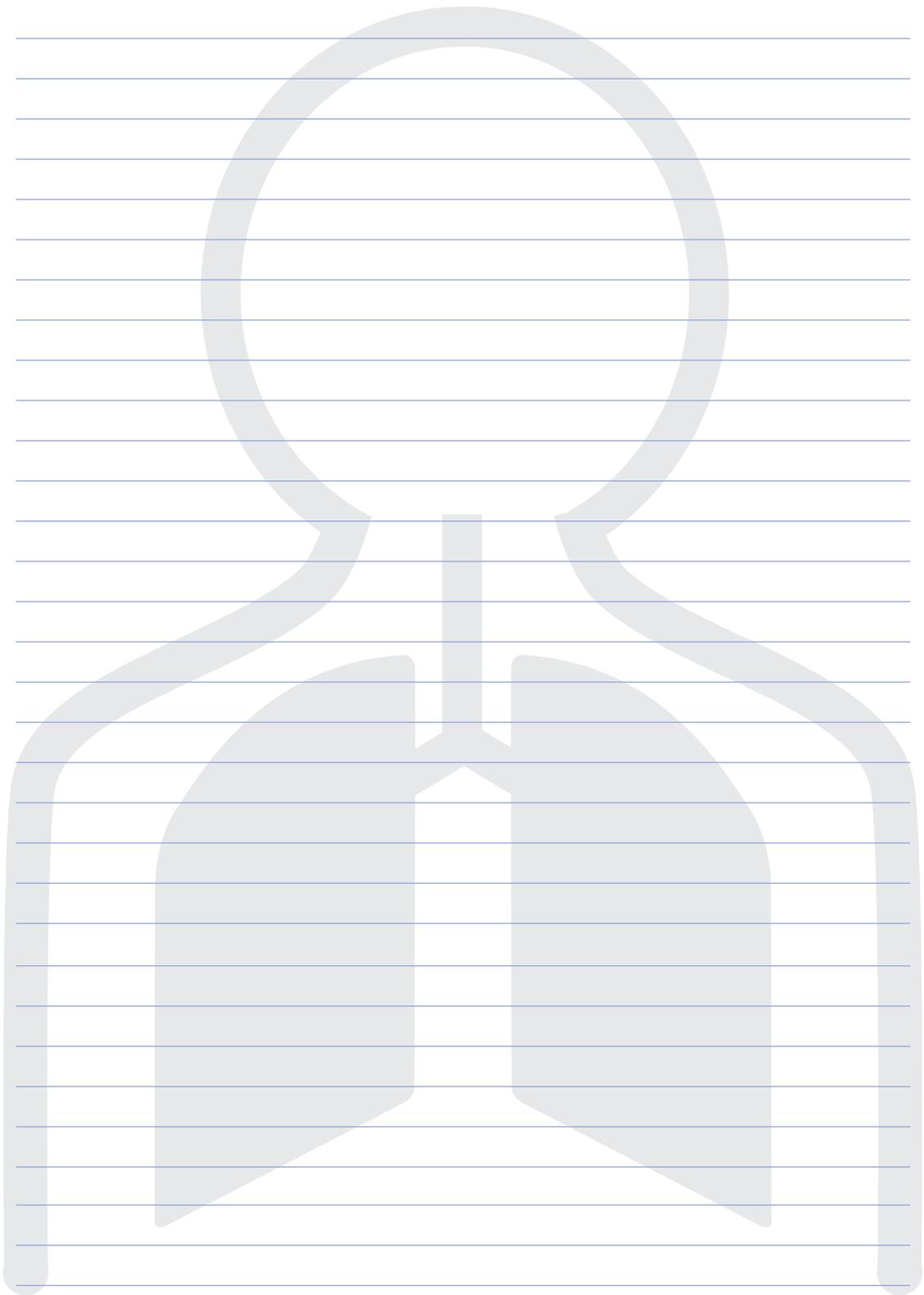
Federico II University Congress Centre
Via Partenope 36
80121 Naples, Italy

Per informazioni:

<http://www.ersnet.org/education/courses/item/4499-primary-ciliary-dyskinesia-sharing-knowledge-and-experience-across-europe.html>







Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

La tosse cronica

Tosse cronica nel bambino

- 1 *Chronic cough in children*
A. Kantar, et al.

Asma e tosse

- 2 *Cough and asthma*
D.G. Peroni, et al.

Tosse e laringe

- 3 *Cough: focusing on larynx*
E. Cunsolo, et al.

La bronchite batterica protratta

- 4 *Protracted bacterial bronchitis*
V. Ragazzo, et al.

Le bronchiectasie delle vie aeree nella tosse cronica

- 5 *Bronchiectasis in chronic cough*
S. Cazzato, et al.

La diagnostica per immagini nella tosse cronica

- 6 *Imaging in children
with chronic cough*
B. Tagliaferri, et al.

Allergia agli antibiotici nelle infezioni respiratorie

- 7 *Allergy to antibiotic
for respiratory infections*
R. Bernardini, et al.