



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 10, n. 39

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

Novità dal Congresso SIMRI 2010

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

www.simri.it

XIV VENEZIA 3/5
GIUGNO 2010
CONGRESSO
NAZIONALE
DELLA
SIMRI

Le novità che il pediatra <

deve conoscere

I giovani ricercatori <

I casi clinici <

INDICE**SUMMARY**

| | |
|--|----|
| Editoriale | 3 |
| SEZIONE 1: Le novità che il pediatra deve conoscere | |
| Novità in tema di... TC e RM | 5 |
| <i>S. De Stefano, M. Maglione, S. Montella, C. Mollica, V. Mirra, F. Santamaria</i> | |
| Novità in tema di discinesia ciliare primaria | 9 |
| <i>M. Pifferi, M. Di Cicco, B. Fiori, M. Piras, G. Bettini, P. Macchia</i> | |
| Bronchite batterica protratta | 14 |
| <i>M. Baldini</i> | |
| Polmonite necrotizzante: un problema emergente? | 17 |
| <i>C. Cardarelli, A. Barlotta, M. Berardi, T. Toffolutti, S. Bozzetto, S. Carraro, E. Baraldi</i> | |
| SEZIONE 2: I giovani ricercatori | |
| Esposizione al fumo passivo come fattore di rischio per lo sviluppo della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno | 23 |
| <i>N. Tovaglieri, M. Gaiuzzi, S. Tajè, D. Gadda, A.C. Niespolo, A. Pedrazzini, C. Borghi, V. Spica Russotto, L. Nasetti, L. Nespoli</i> | |
| Concentrazione di vitamina D nel siero, funzionalità respiratoria e controllo dell'asma in bambini asmatici | 27 |
| <i>I. Chinellato, M. Piazza, F. Cardinale, G. Melotti, G.L. Piacentini, D.G. Peroni, A. Bodini, A.L. Boner</i> | |
| Valutazione della funzione respiratoria e rimodellamento delle vie aeree in pazienti con discinesia ciliare primaria | 31 |
| <i>M. Di Cicco, M. Zangani, P. Macchia, D. Caramella, M. Pifferi</i> | |
| Diagnosi e sierotipizzazione delle polmoniti pneumococciche con Realtime-PCR | 34 |
| <i>E. Bartolini, P. Osimani, M. Moriondo, S. Trapani, C. Poggiolesi, F.M. de Benedictis, C. Azzari, M. Resti, Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Pneumococciche Invasive</i> | |
| SEZIONE 3: I casi clinici | |
| Una pleuropolmonite che non risponde alla terapia | 38 |
| <i>E. di Palmo, G. Filocamo, E. Facchini, D. Tassinari, I. Corsini, S. Forti, A. Mazzotta, C. Di Silverio Carulli, A. Pession, F. Bernardi</i> | |
| Difficoltà respiratoria ma non solo ... dopo ingestione di gorgonzola | 46 |
| <i>C. Orsi-Battaglini, S. Tucci, S. Contestabile, F. Mori, S. Campana, E. Novembre</i> | |
| Congressi | 50 |
| Articoli del prossimo numero | 52 |

Pneumologia Pediatrica

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

Volume 10, n. 39 - Settembre 2010

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

Direttore scientifico
Renato Cutrera (Roma)

Codirettori scientifici
Franca Rusconi (Firenze)
Francesca Santamaria (Napoli)

Segreteria scientifica
Francesco Paolo Rossi (Roma)

Comitato editoriale
Mauro Baldini (Ravenna)
Eugenio Baraldi (Padova)
Angelo Barbato (Padova)
Filippo Bernardi (Bologna)
Angelo Capristo (Napoli)
Fernando Maria de Benedictis (Ancona)
Ahmad Kantar (Misurina, Belluno)
Diego Peroni (Verona)
Lydia Pescollerungg (Bolzano)
Massimo Pifferi (Pisa)
Giovanni A. Rossi (Genova)
Luigi Terracciano (Milano)

Gruppo Allergologia
coord. Gianluigi Marseglia (Pavia)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno
coord. Luigia Brunetti (Bari)

Gruppo Educazione
coord. Stefania La Grutta (Palermo)

Gruppo Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie
coord. Fabio Midulla (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria
coord. Marcello Verini (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria
coord. Giancarlo Tancredi (Roma)

Gruppo Infettivologia
coord. Mario Canciani (Udine)

Direttore responsabile
Eugenio Baraldi (Padova)

© Copyright 2010 by Primula Multimedia

Editore
Primula Multimedia S.r.L.
Via G. Ravizza, 22/b
56121 Pisa - Loc. Ospedaletto
Tel. 050 9656242; fax 050 3163810
e-mail: info@primulaedizioni.it
www.primulaedizioni.it

Redazione
Massimo Piccione

Realizzazione Editoriale
Primula Multimedia S.r.L.

Stampa
Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)



Domanda di ammissione per nuovi Soci

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

DATI PERSONALI

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

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea _____

Specializzazioni _____

Altri titoli _____

CATEGORIA

Universitario Ospedaliero Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

Professore Ordinario Professore Associato Ricercatore Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

Dirigente di 2° Livello Dirigente di 1° Livello Altro _____

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

Data _____ Firma del Richiedente _____

Soci presentatori (cognome e nome) _____ Firma _____

1) _____

2) _____

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

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

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

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

Cari amici,

ecco, anche quest'anno, il numero della *Rivista di Pneumologia Pediatrica* dedicato al convegno annuale della SIMRI che si è tenuto a Venezia nel mese di giugno.

Il numero non è naturalmente esaustivo delle numerose ed interessanti presentazioni del Convegno: come sempre abbiamo fatto delle scelte, privilegiando soprattutto argomenti nuovi per la rivista, o almeno non trattati recentemente.

I primi quattro contributi, infatti, possono essere raggruppati sotto un titolo comune: "Le novità che il pediatra deve conoscere" e trattano di aspetti meno conosciuti o non ancora completamente chiariti su "Tomografia Computerizzata e Risonanza Magnetica" e su "Discinesia ciliare primaria" presentati da due gruppi che lavorano e pubblicano su questi argomenti, quello di Francesca Santamaria e collaboratori (Napoli) e di Massimo Pifferi e collaboratori (Pisa). Gli altri due contributi di questa sezione sono un articolo di Mauro Baldini su un argomento certo non nuovo ma di cui poco si parla (e scrive) in *Pediatria*, la "Bronchite batterica protratta" e un articolo di Chiara Cardarelli e colleghi della *Pediatria di Padova* su un problema emergente: la polmonite necrotizzante.

Il secondo gruppo raccoglie articoli che sono stati chiesti ad alcuni dei "giovani ricercatori" le cui presentazioni sono state scelte e premiate al Convegno, e sono presentati in un formato simile a quello già adottato per il numero sulla "Ricerca italiana in *Pneumologia pediatrica*" da poco pubblicato. Naturalmente, trattandosi di dati originali, *in press* o sottomessi per la pubblicazione a riviste internazionali abbiamo chiesto una sintesi di metodi e risultati, oltre che il razionale e il significato clinico. I giovani ricercatori Nicola Tovaglieri, Iolanda Chinellato, Maria Di Cicco ed Elisa Bartolini (e naturalmente i loro "mentori") hanno aderito con entusiasmo: speriamo che i lettori siano incuriositi a cercare e leggere anche gli articoli originali.

Infine, due casi clinici. Il primo di Filippo Bernardi "Una pleuropolmonite che non risponde alla terapia" ci ha tenuti con il "fiato sospeso" al Congresso e merita di essere riletto e rimeditato. L'altro caso clinico non è in realtà frutto di una presentazione a SIMRI 2010, ci è stato proposto dal gruppo di Elio Novembre di cui fa parte il primo autore, Carolina Orsi-Battaglini. È un articolo "a metà strada" tra la *Pneumologia* e l'*Allergologia* e da cui, come spesso nei "casi clinici", sicuramente potremo imparare molto.

Buona lettura!

Franca Rusconi
f.rusconi@meyer.it



Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

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

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

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

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

NORME GENERALI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a quattro si riportano tutti, se sono cinque 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

Sara De Stefano¹, Marco Maglione¹, Silvia Montella¹, Carmine Mollica², Virginia Mirra¹,
Francesca Santamaria¹

¹ Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli; ² Istituto di Biostrutture
e Bioimmagini (IBB), Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napoli

Novità in tema di... TC e RM

Advances on... CT and MRI

Parole chiave: tomografia computerizzata, risonanza magnetica, polmone, bambini

Keywords: *computed tomography, magnetic resonance imaging, lung, children*

Riassunto. Le tecniche di imaging nella diagnostica delle patologie polmonari pediatriche rappresentano uno strumento fondamentale per il clinico, cui si richiede una buona conoscenza delle indicazioni e dei principi di base di tali metodiche d'indagine. La Tomografia Computerizzata (TC), che consente una rappresentazione in immagini bidimensionali di volumi tridimensionali, rappresenta una tecnica estremamente utile nella valutazione delle alterazioni strutturali polmonari, ed è oggi la tecnica preferita nelle malattie a carico di bronchi, spazi alveolari ed interstizio. Il suo principale limite è legato al significativo carico di radiazioni ionizzanti cui il paziente viene esposto, argomento particolarmente importante in età pediatrica, in quanto i bambini risultano essere più suscettibili al danno indotto da radiazioni. La Risonanza Magnetica (RM), tecnica scevra da radiazioni, sta assumendo un ruolo sempre più importante in Pneumologia Pediatrica, e studi di confronto con la tomografia computerizzata hanno mostrato che essa rappresenta una metodica affidabile nell'individuazione delle principali anomalie parenchimali.

Accettato per la pubblicazione il 26 luglio 2010.

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

Introduzione

La *task force* europea Paediatric HERMES (Harmonised Education in Respiratory Medicine for European Specialists) nasce nell'anno 2007 con l'obiettivo di fornire un "training syllabus" e sviluppare percorsi formativi comuni in medicina respiratoria pediatrica in Europa [1]. In tale ottica, tra le competenze dello specialista pneumologo pediatrico figurano una buona conoscenza circa le indicazioni, i principi di base e l'interpretazione delle principali tecniche di *imaging* polmonare, tra cui la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM).

Tomografia Computerizzata: tecniche di esecuzione

L'obiettivo della TC convenzionale era quello di ottenere sezioni di una struttura tridimensionale rappresentabili come immagini bidimensionali, conservando in esse tutte le informazioni contenute nel volume iniziale. Oggi questo assioma si è ribaltato,

poiché con la TC spirale è possibile acquisire un volume da cui estrapolare immagini bidimensionali. In età pediatrica i vantaggi di tale tecnica sono dati dalla possibilità di separare la scansione dalla rappresentazione delle immagini (una scansione = più immagini). Inoltre, la TC spirale presenta il notevole vantaggio di ricostruire i dati su piani ortogonali a quello di acquisizione (sagittali e coronali), con migliore visualizzazione di regioni quali gli apici polmonari, nonché di ricostruire con immagini tridimensionali l'albero tracheo-bronchiale. Ciò consente un miglior studio delle alterazioni strutturali grazie alla possibilità di ruotare le immagini e di valutare il parenchima da tutte le angolazioni [2]. Infine è possibile ottenere sezioni sottili contigue in tempi brevi (7-10 secondi), consentendo una migliore *compliance* ed una ridotta necessità di sedazione [3]. La TC ad alta risoluzione (HRCT) impiega collimazioni di 1-2 mm e ricostruzioni dedicate delle immagini polmonari ottenute dall'apice alla base

con algoritmo ad alta risoluzione spaziale. Ciò permette uno studio dettagliato del parenchima fino al lobulo polmonare secondario, e dell'interstizio, con notevole riduzione del carico di radiazioni somministrate al paziente [4]. Entrambi i tipi di TC sono indagini di gran lunga superiori rispetto alla radiografia convenzionale nella diagnostica delle malattie polmonari.

I rischi delle radiazioni

In età pediatrica il carico di radiazioni erogato è importante, in quanto i bambini presentano un maggior numero di cellule in divisione attiva, che rappresentano il più importante bersaglio delle radiazioni ionizzanti [5]. Compatibilmente con la qualità delle immagini, il milliamperaggio usato per l'esame TC dovrebbe essere quanto più basso possibile in modo da ridurre la dose di radiazioni somministrata [5, 6]. Una TC convenzionale del polmone, infatti, fornisce una quantità di radiazioni pari a circa 100 radiografie standard del torace [5]. Con le recenti apparecchiature valori di mA compresi tra 25 e 75 sono considerati idonei ad eseguire la quasi totalità degli esami, con una dose effettiva di radiazioni erogate notevolmente inferiore a 3 mSv, valore del fondo naturale. In questo modo, utilizzando ad esempio una dose di 50 mA, l'entità delle radiazioni somministrate per praticare una HRCT risulta pari a circa 10 Rx del torace [7].

L'uso della TC nella pratica clinica

In pediatria la TC del polmone rappresenta l'indagine di prima scelta per la diagnosi di numerose malattie a carico di bronchi, spazi alveolari ed interstizio. In particolare attraverso il suo utilizzo è possibile individuare la presenza di bronchiectasie (BRT), ovvero dilatazioni delle vie aeree sub-segmentali, determinandone estensione e gravità [8]. I principali segni di BRT alla TC includono: 1) diametro interno del bronco interessato maggiore del diametro dell'arteria adiacente (*segno dell'anello con castone*); 2) accumulo di muco nei bronchi interessati; 3) patologico ispessimento della parete bronchiale.

Uno studio pediatrico condotto su 43 bambini con BRT, ha dimostrato che la loro presenza può coesistere con normale funzionalità respiratoria, che pertanto non esclude un danno strutturale [8]. Lo studio conclude che la TC del polmone, oltre ad essere l'indagine diagnostica più attendibile nella valutazione del danno anatomico, potrebbe essere usata come *biomarker* delle bronchiectasie e, con l'applicazione di

punteggi di gravità, fornire dati sulla progressione della malattia. In caso di pazienti con patologia cronica, la TC del polmone può essere strumento di valutazione longitudinale e costituire una misura di *outcome* negli interventi terapeutici [9].

La TC del polmone trova applicazione anche nella diagnosi di patologie a carico degli spazi alveolari. In particolare, in corso di polmonite, l'indagine radiologica trova indicazione solo in alcuni casi, ed eventualmente può necessitare dell'integrazione con TC in caso di persistenza dei sintomi/segni senza significative variazioni del quadro radiologico o in caso di comparsa di segni/sintomi severi che possono suggerire problematiche cliniche di maggiore gravità come lo sviluppo di consolidazioni o atelettasie [10]. Infine, un ruolo importante viene rivestito dalla TC nella diagnostica delle pneumopatie interstiziali, che rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie, talvolta associate ad importante morbidità e/o mortalità, e che pongono spesso problemi di diagnosi e gestione. In particolare la HRCT, è in grado di individuare opacità reticolo-nodulari, talvolta un pattern finemente granuloso o "ground-glass", come avviene nelle infezioni da *Pneumocystis jiroveci*, e può rappresentare un fondamentale strumento per la guida di biopsie polmonari. Un confronto tra HRCT e radiografia convenzionale nella individuazione delle pneumopatie interstiziali pediatriche ha mostrato che la TC è in grado di fornire una diagnosi corretta nel 61% dei casi, a fronte del 34% della radiografia [11].

La Risonanza Magnetica

La necessità di una tecnica di *imaging* polmonare affidabile come la TC ma priva dei rischi connessi all'esposizione a radiazioni ionizzanti ha portato ad un crescente interesse verso la RM del polmone (*Tabella 1*). Gli ostacoli principali all'utilizzo di tale tecnica nella diagnostica delle patologie polmonari sono rappresentati dallo scarso segnale RM prodotto dal polmone, derivante dalla sua bassa densità protonica, e dalla perdita di segnale conseguente al movimento del flusso ematico [12]. Fino ad oggi, pertanto, la RM ha trovato impiego principalmente nella valutazione del mediastino e delle patologie malformative o vascolari, quali ad esempio il sequestro polmonare.

Tuttavia, per l'assenza di esposizione a radiazioni, la RM sta assumendo un ruolo sempre maggiore nella diagnostica delle patologie polmonari croniche in età pediatrica, ed il paragone con l'HRCT ha dimostrato che tale tecnica può considerarsi

Tabella 1 Principali vantaggi e limiti della Tomografia Computerizzata (TC) e della Risonanza Magnetica (RM) nella diagnostica polmonare.

| | Vantaggi | Limiti |
|---------------------------------------|---|--|
| Tomografia Computerizzata (TC) | <ul style="list-style-type: none"> • Valutazione delle anomalie con sezioni sottili e ricostruzione dei dati su piani ortogonali (TC spirale) • Gold standard diagnostico (bronchiectasie) • Punteggio di estensione e severità delle lesioni (misura di outcome) | <ul style="list-style-type: none"> • Non sempre evidente l'utilità clinica (nuova diagnosi/terapia) • Maggior carico di radiazioni rispetto alla Rx standard |
| Risonanza Magnetica (RM) | <ul style="list-style-type: none"> • Nessuna esposizione a radiazioni • Possibilità di caratterizzazione delle lesioni • Valutazione delle malformazioni polmonari/vascolari • Esplorazione in vivo di perfusione e ventilazione (meccanica respiratoria) • Punteggio di estensione e severità (misura di outcome) | <ul style="list-style-type: none"> • Costi elevati • Risoluzione spaziale inferiore rispetto a TC • Tempi più lunghi per l'acquisizione delle immagini • Scarsa diffusione |

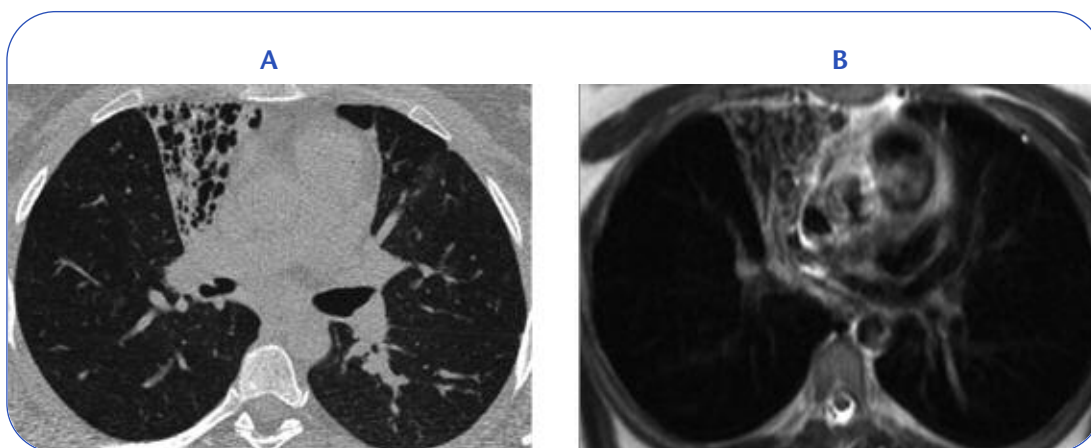


Figura 1 Scansioni in Tomografia Computerizzata (A) e Risonanza Magnetica (B) in una paziente dell'età di venti anni affetta da discinesia ciliare primitiva. In entrambe le immagini si evidenzia, a carico del lobo medio, un'area di distruzione parenchimale con bronchiectasie contestuali.

sovrapponibile a quest'ultima nell'individuazione di bronchiectasie, ispessimento peribronchiale ed addensamenti, rappresentando quindi una valida alternativa *radiation-free* alla TC nella pneumopatia legata o non alla fibrosi cistica (Figura 1) [12, 13]. Ulteriore applicazione della RM nella diagnostica polmonare è rappresentata dalla valutazione del danno strutturale in pazienti con sintomi respiratori ed ipersensibilità alle radiazioni ionizzanti, come i soggetti con atassia-teleangiectasia, che per la condizione di base non possono praticare

indagini di *imaging* quali radiografia o TC. In tali pazienti, la RM rappresenta di fatto l'unico strumento in grado di visualizzare il parenchima polmonare e di fornire dettagli relativi ad aree di addensamento, bronchiectasie o altre anomalie strutturali.

La possibilità di un impiego sempre maggiore della RM in Pneumologia Pediatrica appare quindi estremamente concreta e vantaggiosa, sebbene persistano alcuni ostacoli da superare, tra cui la scarsa diffusione sul territorio, i costi elevati e la risoluzione spaziale ancora inferiore rispetto alla HRCT.

Bibliografia

1. Gappa M, Paton J, Baraldi E, et al. *Paediatric HERMES: update of the European Training Syllabus for Paediatric Respiratory Medicine*. *Eur Respir J* 2009; 33: 464-465.
2. Siegel MJ. *Multiphase and three-dimensional multi-detector row CT of thoracic vessels and airways in the pediatric population*. *Radiology* 2003; 229: 641-650.
3. Pappas JN, Donnelly LF, Frush DP. *Reduced frequency of sedation of young children with multisec-tional helical CT*. *Radiology* 2000; 215: 897-899.
4. Mayo JR, Jackson SA, Muller NL. *High-resolution CT of the chest: radiation dose*. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 479-481.
5. Brody AS, Frush DP, Huda W, et al. *Radiation risk to children from computed tomography*. *Pediatrics* 2007; 120: 677-682.
6. The ALARA (as low as reasonably achievable) concept in pediatric CT intelligent dose reduction. *Multidisciplinary conference organized by the Society of Pediatric Radiology*. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 217-313.
7. Owens C. *Radiology of diffuse interstitial pulmonary disease in children*. *Eur Radiol* 2004; 14: S2-S12.
8. Santamaria F, Montella S, Camera L, et al. *Lung structure abnormalities, but normal lung function in pediatric bronchiectasis*. *Chest* 2006; 130: 480-486.
9. Santamaria F, Montella S, Tiddens HA, et al. *Structural and functional lung disease in primary ciliary dyskinesia*. *Chest* 2008; 134: 351-357.
10. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood*. *Thorax* 2002; 57 Suppl 1: i1-i24.
11. Copley SJ, Coren M, Nicholson AG, et al. *Diagnostic accuracy of thin-section CT and chest radiography of pediatric interstitial lung disease*. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 549-554.
12. Montella S, Santamaria F, Salvatore M, et al. *Assessment of chest high-field magnetic resonance imaging in children and young adults with noncystic fibrosis chronic lung disease: comparison to high-resolution computed tomography and correlation with pulmonary function*. *Invest Radiol* 2009; 44: 532-538.
13. Puderbach M, Eichinger M, Gahr J, et al. *Proton MRI appearance of cystic fibrosis: comparison to CT*. *Eur Radiol* 2007; 17: 716-724.

Massimo Pifferi, Maria Di Cicco, Bruno Fiori, Martina Piras, Gloria Bettini, Pierantonio Macchia

Sezione Pneumologia e Allergologia, U.O. Pediatria I, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Novità in tema di discinesia ciliare primaria

Advances on primary ciliary dyskinesia

Parole chiave: discinesia ciliare primaria, agenesia dei seni paranasali, ossido nitrico nasale, ossido nitrico sintetasi, polimorfismi genetici, ciliogenesi in coltura, funzione polmonare, terapia genica

Keywords: *primary ciliary dyskinesia, agenesis of paranasal sinuses, nasal nitric oxide, nitric oxide synthase, gene polymorphism, ciliogenesis in culture, lung function, gene therapy*

Riassunto. Numerosi sono ancora i problemi aperti che ritardano o rendono difficile l'inquadramento diagnostico della discinesia ciliare primaria e poco si conosce sulle reali necessità dei soggetti affetti in termini di monitoraggio e di appropriatezza delle cure. Vengono, pertanto, riferiti i risultati delle ricerche più recenti riguardanti rispettivamente gli elementi che possono farne sospettare la diagnosi (in particolare la presenza di una mancata o ridotta pneumatizzazione dei seni paranasali), il significato della misurazione dell'ossido nitrico nasale (utilizzata come test di screening), i progressi nelle tecniche diagnostiche (in particolare la possibilità di eseguire colture dell'epitelio respiratorio ciliato anche utilizzando campioni prelevati mediante brushing nasale), le nuove conoscenze sull'evoluzione della funzione respiratoria, sulle necessità del suo monitoraggio ed infine le prospettive di sviluppo di terapie geniche mirate al ripristino della funzione ciliare.

Accettato per la pubblicazione il 25 agosto 2010.

Corrispondenza: Massimo Pifferi, Sezione di Pneumologia e Allergologia, U.O. Pediatria I, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Via Roma 67, 56126 Pisa; e-mail: m.pifferi@med.unipi.it

Introduzione

Le alterazioni del movimento delle ciglia dell'epitelio respiratorio sono state riconosciute come causa di malattia cronica in seguito alla descrizione di anomalie dell'ultrastruttura delle ciglia da parte di Afzelius nella sindrome di Kartagener. Questa sindrome, caratterizzata dalla presenza di sinusite cronica, bronchiectasie e *situs inversus totalis*, viene quindi considerata far parte della Discinesia Ciliare Primaria (DCP). La letteratura scientifica è concorde nel sostenere che la diagnosi di DCP deve avvalersi della microscopia elettronica e dello studio della funzione ciliare, mentre alla misurazione dell'Ossido Nitrico Nasale (nNO), che non fornisce informazioni dirette sulle ciglia respiratorie, viene affidato solo il ruolo di test di screening [1]. Infatti, da tempo sappiamo che la DCP è generalmente caratterizzata, pur non conoscendosene la ragione, dalla presenza di bassi livelli di questo gas; tale reperto è comune ad altre condizioni patologiche, quali la

sinusite e la fibrosi cistica, e ciò rende conto del riscontro di risultati falsamente positivi quando si utilizza la misurazione dell'nNO come test di screening [1, 2]. D'altra parte, ancora meno è noto perché talvolta vengano misurati valori elevati del gas in soggetti sicuramente affetti dalla DCP.

Purtroppo, come spesso accade in medicina e particolarmente nelle malattie rare o conosciute da poco tempo, numerosi sono ancora i problemi aperti che ritardano o rendono difficile l'inquadramento diagnostico della DCP. Inoltre, poco si conosce ancora sulle reali necessità dei soggetti affetti in termini di monitoraggio e di appropriatezza delle cure.

Novità sugli elementi che possono far sospettare la diagnosi di DCP

Il sospetto diagnostico si deve basare su elementi clinici certi, ma di alcune caratteristiche peculiari

della DCP esistevano fino a poco tempo fa solo sporadiche segnalazioni, non essendone mai stata valutata la presenza su una coorte sufficientemente ampia di pazienti. È il caso dell'agenesia o dell'ipoplasia dei seni paranasali, situazioni che potrebbero contribuire a quei bassi livelli di nNO di cui non si conosce la ragione. A tale scopo, recentemente, abbiamo condotto uno studio [2] in una serie di pazienti, appartenenti sia all'età pediatrica (in età compresa tra 8 e 17 anni), sia a quella adulta, di cui poco meno della metà affetti da DCP ed i rimanenti da Discinesia Ciliare Secondaria (DCS) a processi infiammatori; e abbiamo dimostrato, mediante valutazione TC, che agenesia ed ipoplasia dei seni frontali (Figura 1) e/o sfenoidali, in rapporto al loro abituale sviluppo post-natale, erano significativamente più frequenti nel primo gruppo (73% dei pazienti con DCP) rispetto al secondo (38% dei soggetti con DCS).

Nei pazienti con DCP si dimostrava, inoltre, una significativa associazione tra la presenza di uno sviluppo completo dei seni paranasali e livelli elevati di nNO. Tuttavia, il fatto che soltanto i seni che sviluppano in epoca post-natale siano interessati dalla mancata o ridotta pneumatizzazione e che non si dimostri alcuna correlazione tra la presenza di aplasia o di ipoplasia ed età dei pazienti suggerisce che cause esogene possano contribuire alla loro patogenesi, agendo magari sul *background* della malattia genetica. Comunque, poiché aplasia od ipoplasia dei

seni frontali e/o sfenoidali possono far parte dello spettro delle manifestazioni proprie della DCP, la loro dimostrazione dovrebbe indurre ad escludere tale condizione mediante test specifici [2].

Novità sul significato della misurazione del nNO

Fino ad oggi solo pochi studi sono stati condotti per chiarire l'origine dei livelli generalmente bassi di nNO nei pazienti con DCP, la cui conoscenza potrebbe renderci più consapevoli nell'interpretazione di tali misurazioni e delle loro potenziali implicazioni nella valutazione del coinvolgimento respiratorio. Pertanto, la significativa correlazione, che abbiamo dimostrato [3], tra crescenti livelli di nNO ed incrementi nella frequenza del battito delle ciglia dell'epitelio respiratorio e tra livelli progressivamente più bassi di nNO e percentuali più elevate di ciglia immobili nei soggetti con DCP o DCS, per certi versi intuibile, ha rappresentato la base per ulteriori ricerche.

Come è noto, l'ossido nitrico è un prodotto del metabolismo della L-arginina per l'azione di una delle tre isoforme dell'Ossido Nitrico Sintetasi (NOS): neuronale (NOS 1), inducibile (NOS 2) ed endoteliale (NOS 3), e si è ritenuto che nella DCP sia presente un disaccoppiamento del processo contrattile delle ciglia dal NOS che conduce ad un difetto di produzione di ossido nitrico o che i bassi



Figura 1 Agenesia dei seni frontali in una ricostruzione volumetrica tridimensionale (A); Agenesia del seno frontale destro ed ipoplasia del sinistro in una sezione assiale (B).

livelli di nNO siano espressione di un disordine generalizzato del metabolismo dell'ossido nitrico delle vie aeree con alterazioni di tutte e tre le isoforme del NOS. Per verificare questa seconda ipotesi abbiamo valutato [3] se l'espressione dell'acido ribonucleico messaggero (mRNA) del NOS 2 e del NOS 3 sia diversa nella mucosa nasale di bambini affetti da DCP e da DCS e se nei due gruppi i livelli di espressione siano correlati ai valori di nNO. Abbiamo in tal modo dimostrato che nei pazienti con DCP l'espressione mRNA del NOS 2 (ma non l'espressione mRNA del NOS 3) è significativamente più bassa rispetto ai soggetti con DCS e che sia nell'intera popolazione, sia nei soli pazienti con DCP è presente una correlazione positiva significativa tra l'espressione mRNA del NOS 2 e i livelli di nNO, facendo ritenere che NOS 2 sia la maggiore sorgente di nNO nella DCP (ove i livelli di nNO sono significativamente più bassi). Nessuna differenza tra i due gruppi risultava, invece, per l'espressione mRNA del NOS 3, escludendo così la possibilità che nella DCP sia presente un'alterazione generalizzata della regolazione dell'ossido nitrico.

Inoltre, poiché precedentemente è stato dimostrato nella fibrosi cistica che varianti nei geni che codificano per il NOS possono agire come modificatrici della malattia [4], siamo andati a valutare se il polimorfismo 894G/T nel gene NOS 3 è associato ad un particolare fenotipo clinico di DCP e, sebbene in generale questo non sembri influenzare i livelli nNO, ne abbiamo dimostrato [3] la presenza nel 70% dei soggetti con valori più elevati di nNO (oltre il *cut-off* abitualmente considerato di 250 ppb).

Infine, la presenza dell'allele T nei soggetti con DCP appariva inversamente correlata alle alterazioni ultrastrutturali più tipiche di tale condizione, quali l'assenza dei bracci interno ed esterno di dineina, e si associava ad una frequenza del battito ciliare più elevata rispetto ai pazienti con omozigosi per l'allele G [3]. In presenza della variante T si osservava anche una minore incidenza di colonizzazioni da *Pseudomonas aeruginosa*, insieme ad un apparente effetto protettivo dalle infezioni delle vie aeree nelle pazienti di sesso femminile dopo la pubertà [3].

Novità sulla diagnosi

La diagnosi della DCP richiede l'analisi delle cellule ciliate dell'epitelio respiratorio e si basa sulla valutazione della funzione e dell'ultrastruttura ciliare [1, 5].

Tuttavia, anche con queste indagini la diagnosi di DCP può non essere facile. Infatti, oltre alle difficoltà od incertezze diagnostiche legate ad alterazioni secondarie alla presenza di processi flogistico-infettivi nelle sedi di campionamento, si possono avere alterazioni primitive della funzione in pazienti con normale ultrastruttura ciliare [1, 5]. In un sottogruppo di pazienti con normale ultrastruttura, infine, anche il movimento è apparentemente normale e la compromissione del trasporto di muco è legata all'orientamento casuale delle ciglia [1, 5]. Pertanto, nei soggetti con evidenti alterazioni del movimento ciliare nei quali non siano dimostrabili anomalie ultrastrutturali significative è indicata la ripetizione dell'analisi dell'attività ciliare *in vitro* dopo un adeguato periodo di trattamento fisioterapico e farmacologico [1, 5]. Tale procedura riduce le possibilità di errori diagnostici anche se non li elimina del tutto [1].

In alternativa possono essere utilmente impiegate le colture di cellule epiteliali ciliate per lo studio della ciliogenesi in ambiente privo di *noxae* patogene che, mediante valutazione diretta del movimento delle cellule respiratorie ciliate aggregate in forma di sferoidi, permette di escludere la natura congenita delle alterazioni precedentemente evidenziate [6]. Le colture cellulari sono oggi possibili anche utilizzando campioni prelevati mediante *brushing* nasale e sono state superate le difficoltà del passato, legate essenzialmente alla necessità di porre in coltura campioni abbondanti di mucosa, ottenibili esclusivamente mediante biopsia e a prezzo di epistassi e dolore [6].

Anche le valutazioni genetiche possono risultare utili a confermare la diagnosi nei pazienti con alterazioni della funzione ma con normale ultrastruttura ciliare [5, 7]. Tuttavia, tali indagini non possono essere raccomandate come parte dei test diagnostici iniziali, ma devono essere eseguite solo nei casi in cui è verosimile evidenziare le mutazioni responsabili della DCP sulla base delle indicazioni fornite dall'esame ultrastrutturale e dall'analisi del movimento ciliare [5, 7].

Novità sul monitoraggio

Sebbene da tempo si fosse consapevoli dell'importanza di un monitoraggio regolare della funzione respiratoria nei pazienti con DCP, si è a lungo ritenuto che il danno polmonare fosse progressivo e significativo fino al momento della diagnosi, con

un'ostruzione delle vie aeree parzialmente reversibile, non evidenziandosi un ulteriore declino della funzione respiratoria durante il *follow-up* [8, 9]. Infatti, solo recentemente è stato evidenziato che la funzione polmonare può essere severamente minacciata già in età prescolare e che il suo andamento è molto variabile ed indipendente dall'età o dal livello funzionale al momento della diagnosi, per cui anche se questa è posta precocemente può non evitare il declino della funzione respiratoria [10].

Un progressivo peggioramento delle condizioni respiratorie, un progressivo abbandono della fisioterapia respiratoria, una progressiva perdita d'interesse per il trattamento, insieme ad un progressivo e continuo impatto sulla salute fisica e mentale nei soggetti con DCP sono stati anche registrati in uno studio sulla qualità della vita correlata alle loro condizioni di salute [11] e ciò ha fatto emergere la necessità per tali pazienti di essere seguiti da un team multidisciplinare in centri specialistici con esperienza nella loro gestione e di una migliore integrazione tra questi centri ed il territorio (ospedali distrettuali e medici di famiglia). In tal modo, potrà essere reso più facile l'accesso dei pazienti a valutazioni più sofisticate che potranno rivelare l'interessamento respiratorio nelle fasi più precoci. Come è ritenuto avvenire nella fibrosi cistica [12], probabilmente, infatti, anche nella DCP si ha un esordio precoce della malattia respiratoria dalle piccole vie aeree e verosimilmente il loro rimodellamento, insieme all'ostruzione che ne consegue, è causa di air-trapping. Questa condizione può essere documentata attraverso la valutazione dei volumi statici polmonari, che, come emerge da uno studio che abbiamo condotto recentemente [13], appaiono significativamente correlati alla presenza e/o severità delle lesioni evidenziate dalla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) del torace.

Novità sul trattamento

La mancanza di *trial* controllati randomizzati riguardanti la terapia della DCP ha indotto a mutuare gran parte dei trattamenti utilizzati nella pratica clinica dalla fibrosi cistica, con la quale la DCP, malgrado le importanti differenze dal punto di vista fisiopatologico, condivide la presenza di un

deficit del trasporto muco-ciliare [14]. Ad oggi, pertanto, non esistono trattamenti che possano correggere la disfunzione ciliare e ci si avvale esclusivamente di trattamenti di supporto. Tuttavia, recentemente uno studio sperimentale [15] ha dimostrato che, utilizzando un lentivirus che funge da vettore (*Figura 2*), è possibile trasferire un gene normale (gene "terapeutico") a cellule di mucosa nasale umana, che, presentando mutazioni in eterozigosi composta di quello stesso gene, hanno ciglia prive dei bracci esterni di dineina all'esame ultrastrutturale ed immobili. Il gene trasferito, che viene trascritto ed espresso, si dimostra in grado di ripristinare in quelle cellule la normale ultrastruttura e il normale movimento ciliare. Questo studio è importante perché, dimostrando per la prima volta che è possibile inserire geni "terapeutici" entro il genoma cellulare, può aprire nuove prospettive per il trattamento della DCP mediante lo sviluppo di terapie geniche mirate da utilizzare in vivo.

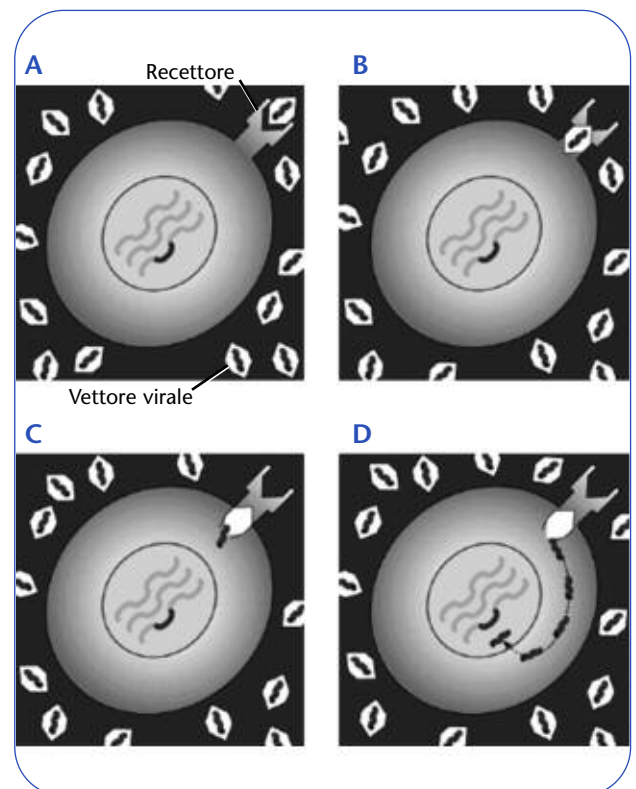


Figura 2 Fasi del trasferimento di un "gene terapeutico" mediante vettore virale.

Bibliografia

1. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. *Primary ciliary dyskinesia: current state of the art*. Arch Dis Child 2007; 92: 1136-1140.
2. Pifferi M, Bush A, Caramella D, et al. *Agnesis of paranasal sinuses and nasal nitric oxide in primary ciliary dyskinesia*. Eur Respir J; 2010 Jul 22 [E-pub ahead of print].
3. Pifferi M, Bush A, Maggi F, et al. *Nasal nitric oxide and nitric oxide synthase expression in primary ciliary dyskinesia*. Eur Respir J 2010 (submitted).
4. Grasemann H, Storm van's Gravesande K, Buscher R, et al. *Endothelial nitric oxide synthase variants in cystic fibrosis lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 390-394.
5. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. *Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children*. Eur Respir J 2009; 34: 1264-1276.
6. Pifferi M, Montemurro F, Cangiotti AM, et al. *Simplified cell culture method for the diagnosis of atypical primary ciliary dyskinesia*. Thorax 2009; 64: 1077-1081.
7. Pifferi M, Michelucci A, Conidi ME, et al. *New DNAH11 mutations in primary ciliary dyskinesia with normal axonemal ultrastructure*. Eur Respir J 2010; 35: 1413-1416.
8. Ellerman A, Bisgaard H. *Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia*. Eur Respir J 1997; 10: 2376-2379.
9. Hellinckx J, Demedts M, De Boeck K. *Primary ciliary dyskinesia: evolution of pulmonary function*. Eur J Pediatr 1998; 157: 422-426.
10. Marthin JK, Petersen N, Skovgaard LT, Nielsen KG. *Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study*. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 1262-1268.
11. Pifferi M, Bush A, Di Cicco M, et al. *Health-related quality of life and unmet needs in patients with primary ciliary dyskinesia*. Eur Respir J 2010; 35: 787-794.
12. Tiddens HA, Donaldson SH, Rosenfeld M, Paré PD. *Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively?* Pediatr Pulmonol 2010; 45: 107-117.
13. Di Cicco M, Zangani M, Macchia P, et al. *Valutazione della funzione respiratoria e rimodellamento delle vie aeree in pazienti con discinesia ciliare primaria*. Pneumologia Pediatrica 2010; 39: 31-33.
14. Amirav I, Cohen-Cymbarknoh M, Shoseyov D, Kerem E. *Primary ciliary dyskinesia: prospects for new therapies, building on the experience in cystic fibrosis*. Paediatr Respir Rev 2009; 10: 58-62.
15. Chhin B, Negre D, Merrot O, et al. *Ciliary beating recovery in deficient human airway epithelial cells after lentivirus ex vivo gene therapy*. PLoS Genet 2009; 5: e1000422.

Mauro Baldini

Allergologia e Broncopneumologia, UO Pediatria, AUSL Ravenna

Bronchite batterica protratta

Protracted bacterial bronchitis

Parole chiave: tosse, asma, infiammazione delle vie aeree, bronchiectasie**Keywords:** *cough, asthma, airway inflammation, bronchiectasis*

Riassunto. La Bronchite Batterica Protratta (BBP) è una causa comune di tosse cronica produttiva ed è definita dalla presenza di tosse cronica produttiva isolata che si risolve entro due settimane con il ricorso alla terapia antibiotica. È caratterizzata dal riscontro di colonizzazione batterica ed infiammazione neutrofilica nel liquido di lavaggio broncoalveolare e si ipotizza che possa rappresentare, se non riconosciuta e trattata, un *primum movens* di una potenziale evoluzione verso un danno strutturale permanente delle vie aeree in un continuum che da BBP passa per la malattia suppurativa cronica del polmone fino ad arrivare alle bronchiectasie. Tuttavia, molto ancora deve essere chiarito riguardo alle caratteristiche della immunoflogosi ed alla storia naturale di questa condizione.

*Accettato per la pubblicazione il 23 agosto 2010.*Corrispondenza: Mauro Baldini, UO Pediatria, Viale Randi 5, 48100 Ravenna;
e-mail mauro.baldini@ausl.ra.it

Cos'è la bronchite batterica protratta

La Bronchite Batterica Protratta (BBP) è un'entità nosologica definita come presenza di tosse isolata, produttiva, cronica, che si risolve con terapia antibiotica e non si accompagna ad elementi suggestivi di un'alternativa specifica causa di tosse. Questa patologia è stata descritta e riconosciuta da tempo nel campo della Pneumologia pediatrica [1], ma solo recentemente è stata più compiutamente caratterizzata sia dal punto di vista clinico che biologico [2-4].

In uno studio prospettico australiano volto a valutare l'eziologia della tosse cronica (definita come tosse di durata maggiore alle 3 settimane) in un gruppo di 108 bambini, le infezioni endobronchiali, diagnosticate mediante reperto di colonizzazione batterica (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*) nel liquido di Lavaggio BroncoAlveolare (BAL), erano presenti nella maggior parte (il 40%) dei casi. In questi bambini era inoltre presente una significativa presenza di neutrofilii nelle vie aeree.

Le cause di tosse cronica ritenute più comuni nell'adulto (asma, reflusso gastroesofageo e tosse

associata a patologia delle alte vie aeree) non spiegavano invece che solo il 9% dei casi in studio; in particolare, la diagnosi di asma (il 50% dei bambini reclutati nello studio erano stati inviati dal curante con diagnosi presuntiva di asma) era confermata solo in circa un bambino su sedici. Gli autori concludevano che l'eziologia della tosse cronica nei bambini si discosta quindi in modo significativo da quella dell'adulto, indicando la necessità di approfondire la messa a punto di linee guida specifiche per la gestione della tosse cronica in età pediatrica e di meglio caratterizzare il quadro della BBP.

Alcune ragionevoli critiche sono state rivolte a questo studio. Per esempio la definizione di tosse cronica come tosse di durata maggiore alle 3 settimane potrebbe essere troppo poco selettiva, includendo quelle tossi post-infettive più prolungate ma destinate comunque a risoluzione spontanea. Le linee guida sulla tosse cronica in età pediatrica suggeriscono di classificare la tosse cronica come tosse di durata maggiore alle 4 settimane [5] o maggiore alle 8 settimane [6] proprio per

minimizzare tale sovrastima. Inoltre, il precoce ricorso alla broncoscopia ed al BAL nell'algoritmo diagnostico utilizzato dagli autori è sicuramente di difficile attuazione in altre realtà sanitarie.

Tuttavia, notevole è stato l'interesse suscitato soprattutto dall'elevata prevalenza della diagnosi di BBP e dalla possibilità che tale quadro clinico possa essere spesso erroneamente diagnosticato come asma. I bambini con BBP sono più comunemente piccoli (maggiori di 5 anni), con tosse cronica, produttiva, talora riferita dai genitori come associata a sibili. I sintomi tendono a peggiorare durante infezioni virali intercorrenti (in maggior misura di quanto accada negli asmatici [7]) e la combinazione di persistenza di tosse notturna e riacutizzazioni durante infezioni virali, tende a portare spesso alla incorretta diagnosi di "asma". La scarsa risposta dei bambini con BBP ai broncodilatatori è motivo di ulteriore rischio di essere etichettati come "asma difficile".

Ulteriore stimolo alla discussione è stato fornito da uno studio retrospettivo eseguito in Inghilterra [3], che ha confermato la BBP come la diagnosi più comune (formulata sia in seguito a broncoscopia + BAL, sia sulla base della sola valutazione clinica e della risposta alla terapia con amoxicillina-acido clavulanico) in soggetti inviati con diagnosi di ingresso di asma difficile o di tosse cronica. Gli autori suggeriscono la possibilità che l'apparente aumento della prevalenza della BBP possa dipendere dall'appropriata riduzione della prescrizione degli antibiotici per le infezioni respiratorie virali della prima infanzia, non accompagnata tuttavia da altrettanto appropriata estensione del trattamento (almeno due settimane) in caso di corretta indicazione alla terapia antibiotica in caso di BBP. Inoltre, ripropongono anche una suggestiva ipotesi patogenetica che indicherebbe nella BBP una condizione clinica favorente, se non adeguatamente e tempestivamente trattata, lo sviluppo di bronchiectasie. Infatti, l'analisi retrospettiva delle cartelle dei bambini studiati mostrava come i sintomi fossero iniziati prima dei due anni nel 59% dei casi e come il più comune evento all'inizio della progressione della BBP fosse un'infezione delle basse vie respiratorie. Le infezioni virali delle basse vie respiratorie sono la causa più frequente di patologia nella prima infanzia ed è noto come i virus siano in grado di danneggiare l'integrità dell'epitelio respiratorio e la normale funzionalità ciliare. Tali alterazioni morfo-funzionali potrebbero creare le

condizioni perché patogeni respiratori come *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* possano risiedere più a lungo del solito nelle vie aeree, soprattutto in quelle condizioni in cui la tosse è meno efficace (p.es. patologie neuromuscolari, sindromi da aspirazione, ipersecrezione e tappi di muco nell'asmatico). L'infezione batterica persistente può evocare una risposta neutrofilica i cui effetti possono essere controproducenti, facilitando ulteriore flogosi delle vie aeree, ipersecrezione mucosa e tosse cronica, dando dunque vita ad un vero e proprio "circolo vizioso" in grado di condurre in un *continuum* di severità dalla BBP alla malattia suppurativa cronica del polmone, fino alla formazione di bronchiectasie. Secondo questa teoria, le bronchiectasie sinora identificate come idiopatiche sarebbero quindi più probabilmente l'evoluzione di una BBP non adeguatamente riconosciuta e trattata.

Quanto appena detto ci può aiutare nel comprendere come, seppure la BBP sia spesso erroneamente diagnosticata come asma, sia anche vero che l'asma e la BBP possano coesistere, rendendo in questo caso ancor più complicata la diagnosi di BBP. È stato osservato che l'incidenza dell'asma in pazienti con bronchiectasie è maggiore rispetto a quella della popolazione generale [8] e si è ipotizzato che questo dato risieda nell'iperreattività bronchiale associata all'infiammazione propria delle bronchiectasie. Una possibile spiegazione alternativa è che l'aumentata secrezione mucosa e l'ostruzione determinata dai tappi di muco dell'asma possano contribuire a danneggiare l'integrità dell'epitelio bronchiale predisponendo alla BBP, in accordo alla teoria del "circolo vizioso".

Dati successivi sulla coorte australiana, hanno mostrato che nel BAL dei soggetti con BBP, oltre all'infiammazione neutrofilica, erano presenti elevati livelli di Interleuchina-8 (IL-8) e della metalloproteinasi Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) [9]. IL-8 è una citochina che esercita azione chemotattiva ed attivatrice i neutrofili e determina secrezione di MMP-9 dai granuli intracitoplasmatici di tali cellule. MMP-9, a sua volta, è in grado di potenziare l'attività di IL-8. Queste proprietà potrebbero pertanto portare ad una sorta di circuito di *feedback* positivo tra l'azione di questi due fattori ed il reclutamento dei neutrofili nelle vie aeree, facilitando un processo di flogosi cronica, fintanto che il patogeno è presente. Ulteriore interessante dato è quello relativo alla

umentata espressione dei Toll Like Receptor (TLR-) 2 e 4 nei bambini con BBP [9]. TLR-2 riconosce il peptidoglicano (componente strutturale primario dei germi Gram-positivi) e altri costituenti della parete dei Gram-positivi come l'acido lipoteicoico. TLR-4 è il principale recettore per il lipopolisaccaride batterico, componente strutturale chiave dei germi Gram-negativi. Da qui ad ipotizzare che anche una disregolazione dei meccanismi d'immunità innata nei confronti dei batteri possa favorire l'instaurarsi d'infiammazione cronica il passo è breve.

Conclusioni

La BBP è una condizione clinica solo recentemente identificata come una sindrome clinica pediatrica distinta dalle altre cause di tosse cronica produttiva e isolata, che tende ad esordire nei primi anni di vita e che è caratterizzata da un profilo di infiammazione neutrofila.

Ulteriori passi devono essere fatti nell'approfondire la ricerca sul profilo infiammatorio e sul ruolo dell'immunità innata nella BBP ed anche nello studio dell'evoluzione della storia naturale di questa malattia nelle età successive.

Bibliografia

1. Taussig LM, Smith SM, Blumenfeld R. *Chronic bronchitis in childhood: what is it?* Pediatrics 1981; 67: 1-5.
2. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. *Evaluation and outcome of young children with chronic cough.* Chest 2006; 129: 1132-1141.
3. Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. *Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis.* Thorax 2007; 62: 80-84.
4. Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, et al. *CICA-DA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement.* Med J Aust 2010; 192: 265-271.
5. Chang AB, Glomb WB. *Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines.* Chest 2006; 129 (Suppl. 1): S260-S283.
6. Shields MD, Bush A, Everard ML, et al. *British Thoracic Society Cough Guideline Group. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children.* Thorax 2008; 63 (Suppl. 3): iii1-iii15.
7. Petsky HL, Acworth JP, Clark R, et al. *Asthma and protracted bronchitis: who fares better during an acute respiratory infection?* J Paediatr Child Health 2009; 45: 42-47.
8. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, Spencer DA. *The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood.* Thorax 2004; 59: 324-327.
9. Marchant JM, Gibson PG, Grissell TV, et al. *Prospective assessment of protracted bacterial bronchitis: airway inflammation and innate immune activation.* Pediatr Pulmonol 2008; 43: 1092-1099.

Chiara Cardarelli, Alessia Barlotta, Mariangela Berardi, Tiziana Toffolutti, Sara Bozzetto, Silvia Carraro, Eugenio Baraldi

Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Padova

Polmonite necrotizzante: un problema emergente?

Necrotizing Pneumonia: an emerging problem?

Parole chiave: polmonite necrotizzante, polmonite complicata

Keywords: *necrotizing pneumonia, complicated pneumonia*

Riassunto. La Polmonite Necrotizzante (PN) è una grave e rara complicanza della polmonite acquisita in comunità, la cui incidenza risulta attualmente in aumento; si definisce sulla base della comparsa di aree di necrosi a carico del parenchima polmonare che progressivamente evolvono in cavità, associandosi talvolta a versamento pleurico e possibile fistola bronco-pleurica. Oltre allo *Streptococcus pneumoniae*, agente eziologico di più comune riscontro, sembra ultimamente assumere un ruolo emergente anche lo *Staphylococcus aureus*. La polmonite necrotizzante va sospettata nel bambino con polmonite che non migliora o peggiora nonostante terapia antibiotica parenterale ad ampio spettro e/o posizionamento di drenaggio pleurico; nessuna indagine di laboratorio è dirimente ai fini della diagnosi, pertanto risulta necessaria l'esecuzione di una tomografia assiale computerizzata con mezzo di contrasto. Nonostante l'elevata morbidità in fase acuta, l'outcome a lungo termine sembra favorevole; pertanto la terapia conservativa resta il cardine del trattamento, mentre la chirurgia è riservata solo ai casi più gravi, associati a complicanze.

Accettato per la pubblicazione il 26 luglio 2010.

Corrispondenza: Eugenio Baraldi, Dipartimento di Pediatria, Unità di Pneumologia e Allergologia, Università degli Studi, Via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: baraldi@pediatria.unipd.it

La Polmonite Necrotizzante (PN), detta anche necrosi cavitaria polmonare o polmonite cavitaria, è una grave complicanza della polmonite acquisita in comunità [1] caratterizzata dalla presenza di foci necrotici nel contesto di un'area di addensamento polmonare [2]. Tale processo evolve progressivamente e rapidamente con distruzione di parenchima e formazione di cavità [3].

Di frequente, in associazione a questo quadro, si può riscontrare anche un empiema pleurico. In uno studio retrospettivo condotto presso il Children's Hospital di Boston, sono stati individuati, dal 1990 al 2005, ottanta bambini con PN e l'86% di essi presentava un coesistente versamento [1].

Questo studio, che rappresenta la più ampia casistica disponibile sulle PN in età pediatrica, dimostra anche come l'incidenza di questa rara entità stia apparentemente aumentando in modo significativo

negli ultimi anni: nessun caso è stato individuato infatti tra il 1990 e il 1993, tre casi all'anno dal 1993 al 1996, cinque casi all'anno dal 1996 al 2003, mentre quattordici casi all'anno sono stati riscontrati nel solo biennio 2003-2004 [1].

L'aumento delle diagnosi di PN sembra attribuibile principalmente all'utilizzo sempre più frequente della Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) nella diagnostica radiologica del bambino con polmonite complicata. A questo si aggiunge anche un cambiamento della situazione microbiologica, in particolare dopo l'introduzione del vaccino anti-pneumococco (PCV-7) [1]: l'effetto sortito è stato infatti quello di una riduzione dei casi di malattia invasiva e polmonite da *Streptococcus pneumoniae*, a fronte però di un concomitante aumento relativo delle polmoniti complicate, in particolare empiema e PN, sostenute da serotipi non coperti dal vaccino PCV-7 [4].

Tipicamente la PN nel bambino si può presentare in casi isolati, a differenza dell'età adulta dove sono state descritte piccole epidemie [5].

Altra caratteristica che differenzia le PN dell'adulto da quelle del bambino è l'apparente assenza in età pediatrica di fattori di rischio preesistenti o immunodeficienze: nella maggior parte dei casi i bambini con una diagnosi di PN sono infatti bambini precedentemente sani [6].

Per quanto riguarda l'eziologia, è spesso difficile individuare il microrganismo responsabile della PN: emocoltura, coltura del liquido pleurico e dell'espettorato sono infatti negativi in più del 50% dei casi [7]. Le tecniche di PCR possono talvolta consentire l'individuazione dell'agente patogeno in casi in cui le colture risultino negative.

In età pediatrica, il microrganismo più comunemente isolato è lo *Streptococcus pneumoniae* [1-2, 8-10], a differenza dell'adulto nel quale la PN è più probabilmente dovuta ad infezioni miste da anaerobi [11]. Il coinvolgimento dello *S. pneumoniae* appare più frequente per i sierotipi non inclusi nel PCV-7, in particolare il sierotipo 3, che si può associare a PN in una percentuale che in alcuni studi arriva fino al 79% dei casi [4]. Il meccanismo con cui questo specifico sierotipo conduce alla necrosi polmonare è probabilmente collegato ad un accumulo rapido di polisaccaridi capsulari con conseguente alta carica antigenica e possibile riduzione della risposta immunitaria di tipo umorale [12].

Recentemente sono stati individuati anche altri agenti, tra cui sta assumendo un ruolo emergente lo *Staphylococcus aureus*, sia meticillino-resistente che meticillino-sensibile [1]. In particolare, lo *S. aureus* responsabile di PN è frequentemente in grado di produrre leucocidina Panton-Valentine,

una citotossina che causa distruzione dei leucociti e necrosi tissutale sia a livello cutaneo che a livello delle mucose [13].

Altre agenti patogeni più raramente coinvolti nell'eziologia delle PN sono riportati nella tabella (Tabella 1).

Rimane ancora da chiarire il processo patogenetico attraverso cui questi microrganismi sono in grado di provocare una PN. Una prima ipotesi attribuisce la causa della distruzione del tessuto polmonare allo sviluppo di un'occlusione trombotica dei capillari alveolari nella sede della flogosi, che esiterebbe in ischemia e necrosi [9]. Resta però dubbia l'origine di questa trombosi vascolare, che potrebbe essere la conseguenza di un'alta carica batterica o di un'aumentata attività delle neuraminidasi, che, con la loro attività enzimatica favorente la rimozione di gruppi sialici, causerebbero un danno alle cellule endoteliali polmonari [14]. Secondo altri autori, la necrosi polmonare è la conseguenza della liberazione di enzimi proteolitici da parte di un agente patogeno invasivo [2]. Lo pneumococco, però, principale microrganismo responsabile della PN, non è un noto produttore di necrotossine [15].

Indipendentemente dal meccanismo di partenza, il fattore che sembra giocare un ruolo preponderante nella patogenesi della PN è rappresentato dalla risposta infiammatoria esagerata dell'ospite in seguito all'interazione con il microrganismo, mediata dal rilascio di citochine [2]. Questo aspetto potrebbe anche spiegare perché la PN tendenzialmente colpisce bambini immunocompetenti [6]. Il bambino con PN è quindi un bambino nella maggior parte dei casi precedentemente sano, che si presenta con una polmonite che non migliora o

Tabella 1 Agenti eziologici responsabili di polmonite necrotizzante.

| Agenti più frequenti\emergenti | Altri agenti |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Streptococcus viridans</i> • <i>Legionella</i> • <i>Aspergillus</i> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Fusobacterium</i> |

peggiora nonostante terapia antibiotica parenterale ad ampio spettro o che non risponde ad eventuale posizionamento di drenaggio pleurico qualora indicato [9]. La prima fase della malattia è quindi un quadro non distinguibile da quello di una polmonite complicata: persiste la febbre (in totale i giorni di febbre in bambini con PN non sottoposti a terapia chirurgica sono in media 9,54 con una deviazione standard di 3,5) [8], associata comunemente a tosse e distress respiratorio; meno di frequente sono riportati dolore addominale, vomito, malessere, sepsi [8] e dolore toracico [1].

Gli esami ematochimici non sono dirimenti ai fini della diagnosi. La presenza di alti livelli di PCR e di polimorfonucleati immaturi nel sangue periferico si sono dimostrati significativi fattori predittivi nello sviluppo di una necrosi polmonare [6], ma non sono specifici di PN. Al momento del ricovero, il bambino presenta poi frequentemente anemia e leucopenia, reperto quest'ultimo che suggerisce un'infezione incipiente o un sequestro precoce dei leucociti [11] e che evolve poi invariabilmente in una leucocitosi. Tipico del bambino con PN è infine il riscontro di ipoalbuminemia [1], probabilmente secondaria alla perdita di proteine nel parenchima polmonare affetto o nel liquido pleurico o ad un'enteropatia proteino-disperdente associata [16].

Il gold standard per la diagnosi di PN è rappresentato dalla TAC con mezzo di contrasto.

La radiografia del torace, infatti, può mettere in risalto la presenza di un addensamento polmonare, talvolta con cavità e versamento [10], ma è meno sensibile della TAC nell'individuare queste alterazioni strutturali (Figura 1). In uno studio condotto nel 1998 da Donnelly et al., infatti, il 41% dei casi di PN individuati alla TAC non evidenziava necrosi alla radiografia standard del torace [9]. Questo si può spiegare con il fatto che il versamento pleurico, che di frequente si accompagna alla PN, spesso maschera le aree necrotiche [1, 11]; inoltre le cavità ripiene di liquido possono avere valori di attenuazione simili a quelli dell'area di addensamento polmonare adiacente e possono quindi non essere identificabili [1, 10-11]. Al contrario, le cavità ripiene d'aria sono più frequentemente visibili alla radiografia. Queste, però, tendono a comparire più tardivamente: infatti, prima si verifica la liquefazione con formazione di cavità ripiene di liquido, che solo in un secondo momento si possono svuotare del contenuto liquido e riempire di aria [9]. La radiografia rispetto alla TAC presenta quindi anche una latenza nel riconoscere lesioni suggestive di PN, che varia dai cinque ai nove giorni [2].

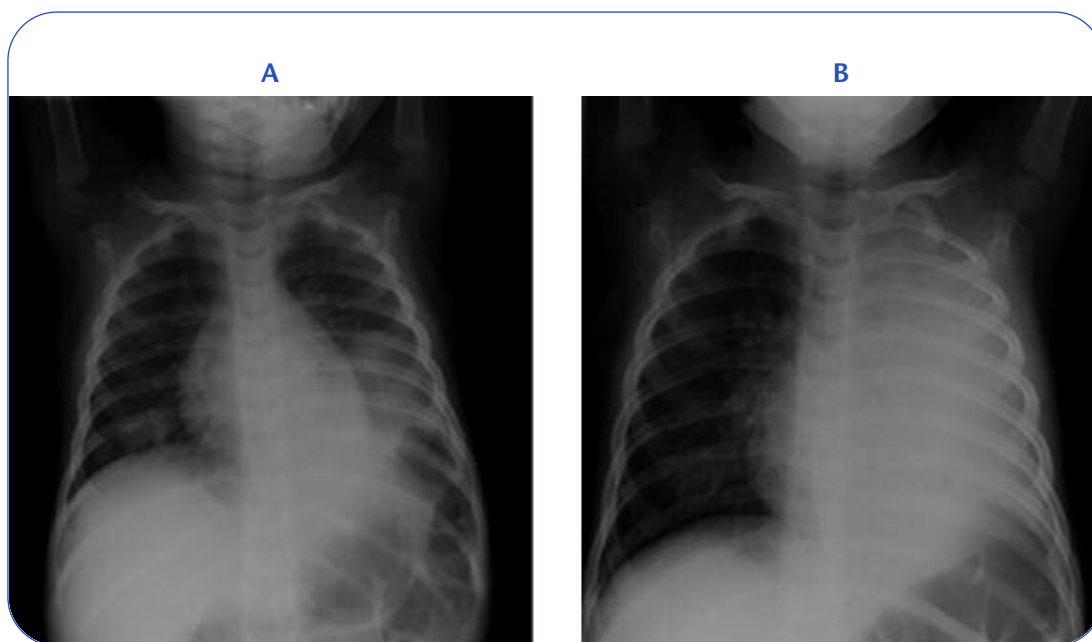


Figura 1 Radiografia standard del torace ottenuta in un bambino di un anno e mezzo con diagnosi di polmonite necrotizzante: (A) all'ingresso, il quadro radiologico evidenzia la presenza di un addensamento alla base del polmone di sinistra e un'area d'addensamento più piccola a destra; (B) dopo otto giorni di ricovero, il polmone di sinistra appare completamente opacato, con disegno ilare accentuato a destra.

Un'altra indagine utile, in caso di versamento pleurico, è l'ecografia polmonare [8], che consente, meglio della radiografia, di valutarne l'entità e l'eventuale presenza di setti e/o loculazioni. In caso di conferma di versamento, l'analisi biochimica del liquido pleurico dimostra solitamente pH e glucosio bassi e alta cellularità, con una predominanza di neutrofilo [1].

Queste indagini non consentono però di fare diagnosi di PN; risulta pertanto necessario ricorrere all'esecuzione di una TAC con mezzo di contrasto. I criteri diagnostici per poter parlare di PN consistono nella perdita della normale architettura del polmone, con presenza di aree di ipodensità, che corrispondono alle zone necrotiche, nel cui contesto sono riconoscibili molteplici lesioni cavitare ripiene di aria e/o liquido con parete sottile (<2mm) che non assume mezzo di contrasto, o senza parete [1, 8-10] (Figura 2a).

Questo aspetto ne consente la distinzione da un'altra complicanza della polmonite, l'ascesso, nel quale vi è invece una singola cavità circoscritta da pareti spesse (>2mm) e che assumono contrasto, con un parenchima circostante a struttura normale [9]. La diagnosi differenziale tra queste due entità è importante per la scelta del corretto approccio terapeutico.

Il cardine della terapia della PN nel bambino resta il trattamento conservativo: gli antibiotici ad ampio spettro, somministrati per via parenterale, nella maggior parte dei casi pediatrici consentono di ottenere la completa risoluzione del quadro, a differenza di quanto si verifica nell'adulto [17]. In letteratura, non ci sono dati sulla classe di antibiotici da somministrare. Considerata l'eziologia, si rende necessaria la copertura per lo *S. pneumoniae*, eventualmente in associazione con antibiotici attivi contro lo *S. aureus*. La terapia va prolungata per un totale di quattro settimane o per una settimana dopo lo sfebbramento [9].

Se è presente un versamento pleurico significativo, in base al quadro clinico del paziente, può essere necessario il posizionamento di un drenaggio. In caso di mancata risposta al semplice drenaggio, si è ultimamente fatto ricorso anche nel bambino all'instillazione intrapleurica di agenti fibrinolitici, come l'urochianasi. Questi inducono la lisi enzimatica delle aderenze, riducendo il ricorso alla toracotomia, e non sembrano avere effetti indesiderati [18-19]. Su 41 bambini inclusi nello studio di Stefanutti et al. sottoposti a fibrinolisi intrapleurica dopo diagnosi di empiema, solo quattro hanno richiesto procedure addizionali e nessuno ha sviluppato complicanze maggiori [19].

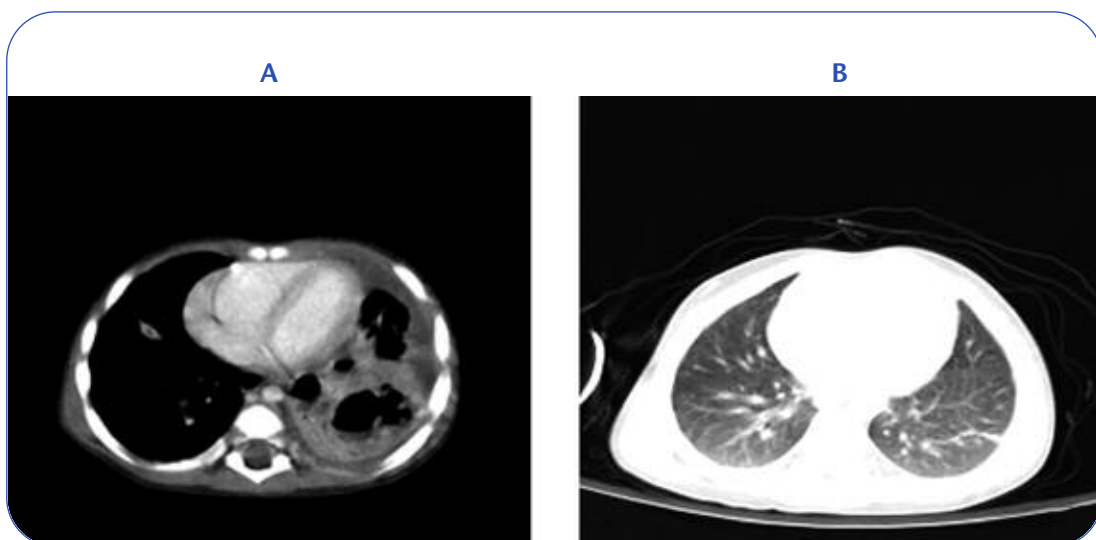


Figura 2 Immagini TAC ottenute in un bambino di un anno e mezzo con diagnosi di polmonite necrotizzante: a) dopo undici giorni dal ricovero, la TAC evidenzia un consolidamento del lobo inferiore di sinistra e di gran parte dei segmenti lingulari, con evidenti aree di ipodensità e grandi aspetti bollosi; un'area di consolidamento parenchimale è presente anche nel segmento laterale del lobo medio, in sede peribronchiale. Nei 2/3 superiori di sinistra si riscontra un versamento pleurico, maggiormente rappresentato in sede ascellare media e anteriore; b) a quattro mesi dalla diagnosi, l'HRCT (High Resolution Computed Tomography) evidenzia la risoluzione del quadro, con persistenza di qualche stria subpleurica.

Bisogna però tener presente che una maggior permanenza del drenaggio in sede toracica nel bambino con PN si associa ad un più frequente sviluppo di fistola bronco-pleurica [1]. Questa complicanza si può presentare come manifestazione secondaria ad un'estensione del processo necrotico verso la pleura [3].

L'uso precoce della terapia antibiotica parenterale e il pronto posizionamento di un drenaggio non hanno dimostrato differenze statisticamente significative rispetto alla terapia chirurgica [8]; inoltre, nei pazienti sottoposti a terapia conservativa, gli studi non evidenziano solitamente progressione o persistenza di cavità polmonari croniche o perdita di volume [9]. Per questi motivi, il ricorso alla chirurgia è riservato solo ai casi di fallimento della terapia conservativa.

Possibili indicazioni all'intervento chirurgico sono la presenza di un'ampia fistola bronco-pleurica che causa dispnea persistente e pneumotorace e/o empiema saccato [2].

In particolare, la toracosopia video-assistita è utile qualora vi sia associazione con complicanze pleuriche [8]. Consente infatti di effettuare il drenaggio di un eventuale empiema, la sutura di fistole bronco-pleuriche, nonché l'ablazione delle aree necrotiche [3].

Interventi più importanti, che possono andare dalla decorticazione fino alla segmentectomia, lobectomia e pneumonectomia, sono riservati ai casi più gravi [2].

Raramente l'infiammazione interessa il parenchima polmonare bilateralmente o in maniera diffusa, talvolta rendendo necessaria anche la ventilazione meccanica [20].

In genere, comunque, nei bambini con PN, nonostante l'elevata morbilità in fase acuta, la prognosi

a lungo termine sembra buona, come dimostrano i pochi dati disponibili in letteratura [1]. La maggior parte dei bambini presenta infatti una risoluzione della sintomatologia entro due mesi dall'ospedalizzazione [1] e una pressoché completa *restitutio ad integrum* evidenziabile all'*imaging* (Figura 2b).

Solitamente si riscontra una normalizzazione delle strutture parenchimali polmonari, evidenziabile sia alla radiografia che alla TAC, entro sei mesi [1]. In particolare, in uno studio pubblicato nel 2002, i bambini con diagnosi di PN sono stati seguiti nel *follow-up* con l'esecuzione di una radiografia (da 1 a 18 mesi dopo la diagnosi) e di una TAC (eseguita da 12 giorni a 19 mesi dopo la diagnosi). La prima evidenziava in tutti i pazienti una riduzione dell'opacità polmonare e un passaggio da spazi ripieni d'aria a densità lineari, che poi scomparivano completamente; alla TAC veniva riscontrato un pattern di progressiva risoluzione delle cavità [10]. Infine, è auspicabile aggiungere alle precedenti indagini di *follow-up* anche una spirometria, quando l'età del paziente lo concede, che può essere di ausilio per definire la presenza di eventuali effetti della PN sulla funzionalità respiratoria. Nello studio di Sawicki et al. otto pazienti su dodici che avevano eseguito la spirometria presentavano risultati nella norma, tre avevano invece un lieve difetto ostruttivo e uno restrittivo [1].

In conclusione, la PN è una complicanza della polmonite del bambino rara, ma la cui incidenza risulta attualmente in aumento. La diagnosi viene posta sulla base di specifici criteri clinici e radiologici. Nonostante l'elevata morbilità in fase acuta, l'*outcome* a lungo termine sembra favorevole; pertanto la terapia conservativa resta il cardine del trattamento, mentre la chirurgia è riservata solo ai casi più gravi, associati a complicanze.

Bibliografia

1. Sawicki GS, Lu FL, Valim C, et al. *Necrotizing pneumonia is an increasingly detected complication of pneumonia in children.* Eur Respir J 2008; 31: 1285-1291.
2. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Sarimehmet H, et al. *Necrotizing pneumonia in children.* Acta Paediatr 2004; 93: 1172-1177.
3. De Benedicis D, Vaccher S, Cobellis G, et al. *Le polmoniti complicate: dalla gestione medica alla soluzione chirurgica.* Pneumol Ped 2007; 25: 40-50.
4. Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, et al. *Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter?* CID 2008; 46: 1346-1352.
5. McCarthy VP, Patamasucon P, Gaines T, Lucas MA. *Necrotizing pneumococcal pneumonia in childhood.* Pediatric Pulmonology 1999; 28: 217-222.
6. Hsieh YC, Hsueh PR, Lu CY, et al. *Clinical manifestations and molecular epidemiology of necrotizing pneumonia and empyema caused by Streptococcus pneumoniae in children in Taiwan.* CID 2004; 38: 830-835.
7. Yangeo BG, Deresinski SC. *Necrotizing or cavitating pneumonia due to Streptococcus pneumoniae: report of four cases and review of the literature.* Medicine (Baltimore) 1980; 59: 449-457.
8. Wong SW, Chiu CH, Yeow KM, et al. *Necrotizing pneumonitis in children.* Eur J Pediatr 2000; 159: 684-688.
9. Donnelly LF, Klosterman LA. *Cavitary necrosis complicating pneumonia in children: sequential findings on chest radiography.* AJR 1998; 171: 252-256.
10. Hodina M, Hanquinet S, Cotting J, et al. *Imaging of cavitary necrosis in complicated childhood pneumonia.* Eur Radiol 2002; 12: 391-396.
11. Kerem E, Bar Ziv Y, Rudenski B, et al. *Bacteremic necrotizing pneumococcal pneumonia in children.* Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 242-244.
12. Hammond JM, Lyddell C, Potgieter PD, Odell J. *Severe pneumococcal pneumonia complicated by massive pulmonary gangrene.* Chest 1993; 104: 1610-1612.
13. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, et al. *Involvement of Panton-Valentine Leucocidin-producing Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia.* Clin Infect Dis 1999; 29: 1128-1132.
14. Hsieh YC, Hsiao CH, Tsao PN, et al. *Necrotizing pneumococcal pneumonia in children: the role of pulmonary gangrene.* 2006; 41: 623-629.
15. Blackmon JA. *Bacterial infections.* In Dail DH, Hammer SP, editors. *Pulmonary pathology.* New York: Springer-Verlag 1998: 157-172.
16. Klar A, Shoseyov D, Berkun Y, et al. *Intestinal protein loss and hypoalbuminemia in children with pneumonia.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37: 120-123.
17. Wang RS, Wang SY, Hsieh KS, et al. *Necrotizing pneumonitis caused by Mycoplasma pneumoniae in pediatric patients: report of five cases and review of the literature.* Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 564-567.
18. De Benedictis FM, De Giorgi G, Niccoli A, et al. *Treatment of complicated pleural effusion with intracavitary urokinase in children.* Pediatr Pulmonol 2000; 29 (6): 438-442.
19. Stefanutti G, Ghirardo V, Barbato A, Gamba P. *Evaluation of a pediatric protocol of intrapleural urokinase for pleural empyema: A prospective study.* Surgery 2010 Mar 19 [E-pub ahead of print].
20. Reimel BA, Krishnadasen B, Cuschieri J, et al. *Surgical management of acute necrotizing lung infections.* Can Respir J 2006; 13: 369-373.

Nicola Tovaglieri, Michela Gaiazzi, Silvia Tajè, Dario Gadda, Alessandra Cristina Niespolo, Alessia Pedrazzini, Camilla Borghi, Valeria Spica Russotto, Luana Nosetti, Luigi Nespoli

Clinica Pediatrica, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Esposizione al fumo passivo come fattore di rischio per lo sviluppo della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno

Exposure to passive smoking as a risk factor for obstructive sleep apnea syndrome

Parole chiave: fumo, fumo passivo, bambini, sindrome delle apnee ostruttive nel sonno

Keywords: smoke, secondhand smoke, children, obstructive sleep apnea syndrome

Riassunto. In letteratura è ancora controverso il rapporto tra fumo passivo in età pediatrica e insorgenza di Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS). Abbiamo valutato la prevalenza di esposizione a fumo passivo in 516 bambini affetti da OSAS e in 1030 bambini della popolazione generale residenti in provincia di Varese. Abbiamo studiato inoltre chi sono i fumatori in famiglia, in quali luoghi si fuma e la frequenza del fumo in gravidanza. La percentuale di bambini esposti a fumo passivo è risultata maggiore fra gli affetti da OSAS rispetto alla popolazione generale ($p < 0,001$). Tra i soggetti con OSAS gli esposti al fumo passivo presentavano OSAS più gravi rispetto ai non esposti ($p = 0,06$). L'esposizione al fumo passivo aumenta significativamente nei soggetti con OSAS rispetto alla popolazione generale, e correla con la gravità dell'OSAS. Sarebbe utile attuare campagne informative sui danni determinati dal fumo.

Accettato per la pubblicazione il 26 luglio 2010.

Corrispondenza: Nicola Tovaglieri e Luana Nosetti, via Mazzini 32, 21041 Albizzate (VA);
e-mail: luana.nosetti@uninsubria.it; nicola.tovaglieri@virgilio.it

Cosa sapevamo prima

In letteratura è noto il ruolo del fumo sull'insorgenza di patologie respiratorie. Rimane però controverso il rapporto tra esposizione a fumo passivo in età pediatrica e insorgenza di Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS), definita come un disturbo respiratorio del sonno caratterizzato da episodi prolungati ed intermittenti di ostruzione parziale e/o completa (apnea ostruttiva) delle alte vie, con disturbo della normale ventilazione notturna [1], associata ad ipossia e/o ipercapnia.

Metodi e risultati della ricerca

Il nostro studio si proponeva di valutare la proporzione di esposti al fumo passivo in un gruppo

di bambini con OSAS e in un gruppo di bambini della popolazione generale.

Il gruppo dei bambini con OSAS è risultato composto da 516 pazienti (303 maschi, pari al 58,8% del totale, e 213 femmine, pari al 41,2% del totale; età media: $4,78 \pm 2,67$ anni), residenti nella provincia di Varese e sottoposti ad esame polisonnografico per sospette apnee notturne nel Centro per lo Studio dei Disturbi Respiratori nel Sonno della Clinica Pediatrica di Varese, nel periodo compreso tra il marzo 2000 ed il marzo 2010.

In tali bambini è stata posta diagnosi di OSAS – a) lieve (L) in 260 casi, pari al 50,4% del totale; b) moderata (M) in 134 casi, pari al 25,9% del totale;

c) severa (S) in 122 casi, pari al 23,7% del totale – dopo esame polisonnografico cardiorespiratorio domiciliare con Embletta®. I parametri considerati per la diagnosi sono stati: saturazione di ossigeno (SpO₂) minima, SpO₂ media ed indice di apnea-ipopnea (AHI).

Ai genitori di questi bambini è stato inoltre proposto un questionario inerente l'eventuale esposizione al fumo passivo dei figli, indagando in particolare l'esposizione in gravidanza, l'abitudine al fumo in famiglia, il numero di sigarette consumate al giorno e gli ambienti in cui si fumava (in casa, sul balcone, in auto). La popolazione di controllo è risultata composta da 1.030 soggetti in età pediatrica (537 maschi, 493 femmine, età media: 3,8 ±2,1 anni) abitanti nella provincia di Varese, ai cui genitori è stato somministrato, nel periodo fra gennaio e maggio 2008, un questionario volto a valutare lo stato di salute ed a rilevare informazioni epidemiologiche e comportamentali, con l'obiettivo di valutare i fattori di rischio e l'incidenza delle principali malattie nell'infanzia. Il questionario è stato somministrato mediante intervista telefonica. In questa popolazione è stata rilevata un'esposizione al fumo passivo pari al 17,1%, inferiore rispetto alla media italiana, che è pari al 27,6%, nella popolazione compresa fra 0 e 14 anni di età, in base ai dati forniti da uno studio ISTAT [2].

I dati ottenuti sono stati rielaborati mediante test Chi quadro

Nei bambini con OSAS è stata riscontrata (Tabella 1): una SpO₂ minima pari al 80 ±8,3%, (80,1 ±8% nei non esposti a fumo passivo, 80 ±8,6% negli esposti); una SpO₂ media di 94,9 ±3,9% (94,7 ±4,3% nei non esposti, 95 ±3,5% negli esposti); un AHI pari al 10,8 ±9,7% (10,5 ±9,3 nei non esposti, 11,3 ±10,2 negli esposti). Tali parametri non si discostavano dunque in modo significativo tra il gruppo di bambini esposti al fumo passivo ed il gruppo di quelli non esposti.

I pazienti con OSAS esposti al fumo passivo sono risultati il 46,5% del totale (240 bambini): fra essi gli affetti da OSAS severa sono risultati il 28,4% (pari a 68 bambini), quelli con OSAS moderata il 23,7% del totale (57 bambini), quelli con OSAS lieve il 47,9% del totale (115 bambini). I pazienti con OSAS non esposti al fumo passivo sono risultati 53,5%, pari a 276 bambini. Fra essi abbiamo riscontrato il 19,6% di OSAS severa (pari a 54 bambini), il 28% di OSAS moderata (77 bambini) ed il 52,4% di OSAS lieve (145 bambini).

La percentuale di bambini esposti al fumo passivo è risultata significativamente maggiore fra gli affetti da OSAS rispetto alla popolazione di controllo considerata ($p < 0,001$); non solo, ma i soggetti esposti al fumo passivo presentavano anche forme di OSAS più severa rispetto ai soggetti non esposti ($p = 0,06$), come mostrato nella Figura 1.

Abbiamo osservato che nel 29,2% dei casi entrambi i genitori fumavano (pari a 59 casi). Nel 45,1% dei casi, pari a 109 bambini, il padre era il solo fumatore in famiglia, mentre nel 22,5% dei casi (55) lo era soltanto la madre. In una minoranza di casi (3,2%, pari a 17 casi) i fumatori erano altri conviventi (zii, nonni, fratelli o sorelle).

Nel 74,2% dei casi si fumava sul balcone, nel 16,1% in casa, nel 38,7% in auto, con una media di 14 sigarette al giorno.

Il 32,2% dei bambini aveva inoltre una madre fumatrice in gravidanza, con una media di 12,8 sigarette/die.

Rilevanza clinica

Dai nostri dati emerge che l'esposizione al fumo passivo aumenta significativamente nei soggetti pediatrici con OSAS rispetto alla popolazione generale, e correla inoltre in modo statisticamente significativo con la gravità dell'OSAS.

Si conferma il dato noto in letteratura che vede gli uomini maggiori consumatori di sigarette rispetto alle donne, anche se negli ultimi anni le donne

Tabella 1 Correlazione fra esposizione al fumo passivo, saturazione periferica di ossigeno ed AHI.

| | OSAS non esposti | OSAS esposti | OSAS casi totali |
|--------------------------|------------------|--------------|------------------|
| SpO ₂ min (%) | 80,1 ±8 | 80 ±8,6 | 80 ±8,3 |
| SpO ₂ med (%) | 94,7 ±4,3 | 95 ±3,5 | 94,9 ±3,9 |
| AHI | 10,5 ±9,3 | 11,3 ±10,2 | 10,8 ±9,7 |

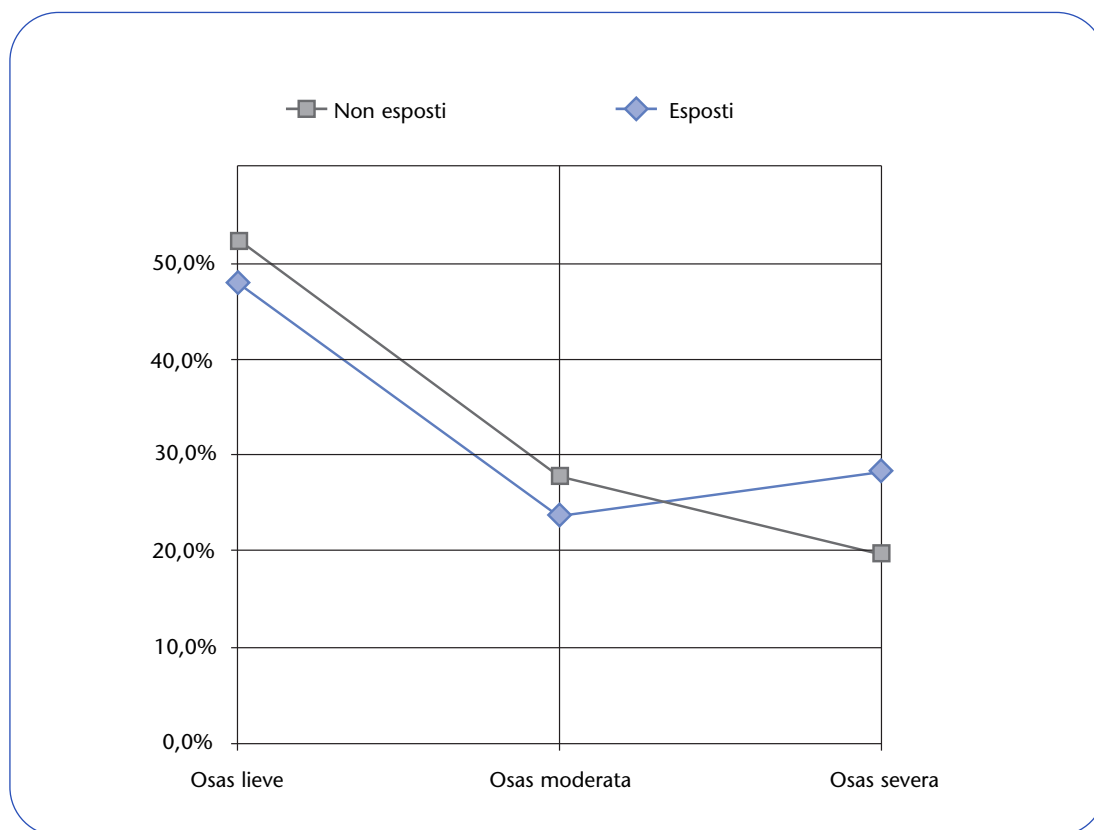


Figura 1 Prevalenza di esposizione a fumo passivo e gravità di OSAS.

fumatrici sono in netto incremento rispetto al passato [3].

Da notare che un terzo dei bambini con OSAS è stato esposto a fumo passivo in gravidanza: è noto in letteratura come tale condizione aumenti non solo la gravità ma anche l'incidenza delle apnee nel sonno [4].

I genitori reputano che fumando sul balcone si eviti di esporre i propri figli al fumo passivo. Questa convinzione è in realtà errata. Dai dati della letteratura risulta evidente che il fumo, anche se non diffuso nell'ambiente domestico, permane sottoforma di residui sugli abiti dei fumatori e viene successivamente inalato dai bambini che stanno a stretto contatto con i genitori. Tale condizione è definita *thirdhand smoke* [5]. Nel nostro campione infatti il 74,2% dei soggetti fuma sul balcone. Respirare aria in una stanza dove qualcuno ha

fumato può mettere in pericolo la salute di bambini. È necessario attuare campagne informative sui danni da fumo non solo direttamente respirato dai bambini ma anche su quello che permane su abiti, persone ed oggetti che non viene erroneamente considerato dannoso come la diretta esposizione. I dati raccolti sono indicativi di come l'esposizione al fumo passivo rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di OSAS. Lo studio lascia spazio a prospettive future di ampliamento della casistica e di valutazione ulteriore della associazione fra OSAS, fumo passivo e ambiente in cui si fuma. Nostri obiettivi per il futuro sono quelli di realizzare una campagna informativa per sensibilizzare i genitori sui rischi dell'esposizione dei loro figli al fumo passivo (di "seconda e terza mano"), al fine di ridurre l'incidenza di patologie respiratorie ed in modo particolare di OSAS.

Bibliografia

1. American Thoracic Society. *Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children*, Am J Respir Crit Care Med 1996; 153, 866-878.
2. *Indagine multiscopo ISTAT 1999: Aspetti della vita quotidiana*. www.istat.it.
3. Mackay J, Amos A. *Invited review series: tobacco and lung health. Women and tobacco*, Respirology 2003; 8, 123-130.
4. Kahn A, Groswasser J, Sottiaux M, et al. *Prenatal exposure to cigarettes in infants with obstructive sleep apneas*, Pediatrics 1994; 93, 778-783.
5. Winickoff JP, Friebely J, Tanski SE, et al. *Beliefs about the health effects of thirdhand smoke and home smoking bans*, Pediatrics 2009; 123, 74-79.

Iolanda Chinellato¹, Michele Piazza¹, Fabio Cardinale², Giulia Melotti¹, Luigi Lubrano¹,
Diego G. Peroni¹, Alessandro Bodini¹, Giorgio L. Piacentini¹

¹ Dipartimento di Pediatria, Università di Verona; ² UOC Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari

Concentrazione di vitamina D nel siero, funzionalità respiratoria e controllo dell'asma in bambini asmatici

Vitamin D serum levels, lung function and asthma control in asthmatic children

Parole chiave: vitamina D, controllo dell'asma

Keywords: vitamin D, asthma control

Riassunto. Alcuni dati recenti suggeriscono che la carenza della vitamina D sia correlata alla comparsa precoce dell'asma e sia un marker di severità di malattia in bambini asmatici. Con l'obiettivo di stabilire una relazione tra livelli sierici di vitamina D, funzionalità polmonare, e controllo dell'asma nei bambini, abbiamo studiato la relazione tra 25-idrossicolecalciferolo, spirometria di base e livelli di controllo dell'asma in 75 bambini asmatici in uno studio cross-sectional. I nostri risultati indicano che l'ipovitaminosi D è frequente anche in bambini asmatici che vivono in un paese del Mediterraneo come l'Italia. In questi bambini, più bassi livelli di vitamina D sono associati a ridotto controllo dell'asma.

Accettato per la pubblicazione il 25 agosto 2010.

Corrispondenza: Iolanda Chinellato, Dipartimento di Pediatria, Policlinico "G.B. Rossi", Piazzale L. Scuro 10, 37134 Verona; e-mail: iolanda.chinellato@gmail.com

Cosa si sapeva prima

Nel diciannovesimo secolo, la carenza di vitamina D fu individuata come la causa della comparsa del rachitismo in bambini di città industrializzate. Questo portò alla fortificazione di alcuni alimenti con la vitamina stessa; ma il rachitismo è solo la punta dell'iceberg della deficienza di vitamina D. A tutt'oggi il difetto di questa vitamina liposolubile è il più frequente nel mondo ed è stato associato a diverse patologie croniche, oltre ai diversi effetti dannosi classici sull'osso [1, 2].

In particolare, alcuni dati recenti suggeriscono che la carenza di tale vitamina sia associata alla comparsa precoce dell'asma, essendo legata ai livelli materni della stessa durante la gravidanza [3], e sia un *marker* di severità di malattia in bambini asmatici [4].

Inoltre, è stata dimostrata una stretta correlazione tra aumentati livelli circolanti di 25-idrossi-vitamina D, volume espiratorio forzato a un secondo % (FEV₁%) e capacità vitale forzata % (FVC%) in una popolazione numerosa di circa 14.000 soggetti adulti negli USA [5]. Ci sarebbero, dunque, effetti determinati da questa vitamina anche sull'apparato respiratorio.

Scopo del nostro studio

Abbiamo testato l'ipotesi che i livelli di vitamina D nel siero potessero avere un'influenza sull'asma e sul suo controllo, studiando questa associazione in pazienti arruolati consecutivamente nel nostro ambulatorio.

Metodi e risultati della ricerca

Abbiamo selezionato 75 bambini italiani (età media \pm deviazione standard di $9,6 \pm 1,7$ anni, 43 (59,7%) maschi) con asma, diagnosticata in accordo alle linee guida ATS [6] ed afferiti consecutivamente in ambulatorio di Pneumologia Pediatrica dell'università di Verona, tra novembre 2008 e marzo 2009. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico; i pazienti ed i loro genitori hanno firmato il consenso informato.

A tutti i partecipanti è stata dosata la vitamina D (misurata come 25-idrossicolecalciferolo, 25(OH)D) usando un metodo a chemiluminescenza. Abbiamo considerato come "desiderabili o sufficienti" livelli di 25(OH)D ≥ 30 ng/ml, come "insufficienti" livelli compresi tra 20 e 30 ng/ml e "deficienti" valori minori di 20 ng/ml, come raccomandato [1]. Sono stati effettuati, inoltre, i dosaggi delle IgE totali, degli eosinofili periferici ed eseguiti Skin Prick tests per pollini ed inalanti. Tutti i diametri medi ottenuti misurando il diametro maggiore più il suo perpendicolare diviso due, sono stati sommati ottenendo il *total allergy score* [7]. È stata studiata la funzionalità respiratoria

(spirometria e misurazione del FeNO).

Il controllo dell'asma è stato categorizzato come controllato, parzialmente controllato e non controllato, in accordo con le linee guida GINA e a tutti i bambini è stato chiesto di compilare il *Childhood Asthma Control Test* (C-ACT) prima della loro valutazione clinica.

Dei 75 bambini studiati, 44 avevano asma intermittente ed eseguivano terapia solo al bisogno, i rimanenti 31 soffrivano di asma persistente (21 su 31 erano in trattamento con fluticasone propionato 200 mcg/die, 10 su 31 erano trattati con salmeterolo + fluticasone propionato 25/50 mcg due volte /die + montelukast 5 mg).

Solo sette (9,4%) bambini avevano livelli sufficienti di vitamina D, ventotto (37,3%) livelli insufficienti e i restanti quaranta (53,3%) mostravano livelli deficienti di 25(OH)D.

L'analisi della associazione tra livelli di vitamina D e C-ACT score mostra una correlazione positiva, statisticamente significativa (*Figura 1*), indicando che alti livelli di 25(OH)D corrispondono ad una migliore percezione del controllo di malattia da parte dei bambini e dei loro genitori.

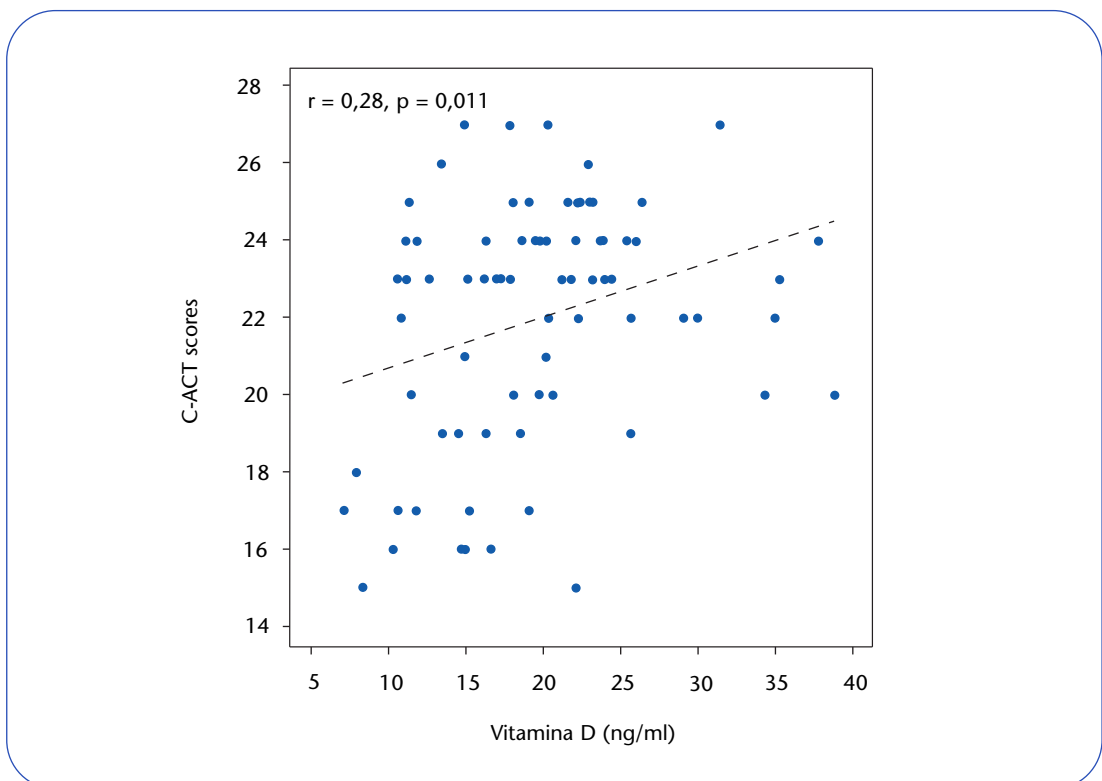


Figura 1 Correlazione tra livelli di vitamina D nel siero e C-ACT total scores.

Inoltre, abbiamo studiato la distribuzione dei livelli di vitamina D nella popolazione raggruppata in base ai livelli di controllo dell'asma. Le concentrazioni di 25(OH)D appaiono significativamente differenti tra i tre gruppi ($p=0,023$) (Tabella 1); in particolare sono più elevate nel gruppo dei pazienti controllati rispetto a quello dei parzialmente controllati ($p=0,034$).

Infine, considerando l'intera popolazione in studio, livelli di 25(OH)D sono moderatamente associati a FVC% ($r=0,25$, $p=0,040$); una bassa e non significativa correlazione esiste tra FEV₁% e concentrazione di vitamina D nel siero. Non abbiamo riscontrato, inoltre, alcuna differenza tra il conteggio delle IgE totali, eosinofili, *total allergy score* e livelli di 25(OH)D.

Significato clinico

Il nostro studio mostra per la prima volta che esiste un'associazione positiva tra i livelli di vitamina D nel siero e il controllo dell'asma definito attraverso il C-ACT e i parametri GINA.

È possibile supporre che questa correlazione dipenda dall'effetto che la 25(OH)D ha sul sistema immune. Infatti, numerosi studi hanno stabilito che la vitamina D è il principale modulatore dell'immunità innata attraverso la produzione di peptidi ad azione antimicrobica [8] e attraverso il suo effetto inibitorio sulla risposta infiammatoria virus-indotta [9]. Effettivamente, il difetto di 25(OH)D predispone alle infezioni respiratorie nel bambino [10, 11] e questa predisposizione sembrerebbe più forte nell'asmatico [12]. Inoltre, si sa che la supplementazione con la stessa vitamina riduce

l'incidenza delle infezioni respiratorie che sono il maggior *trigger* di esacerbazione dell'asma [13]. Chiaramente è difficile attraverso uno studio *cross-sectional*, come questo, capire se è il deficit responsabile del minor controllo dell'asma o se l'asma non controllato si associ ad uno stile di vita (ridotta attività fisica all'aria aperta e dunque esposizione al sole) che comporta inevitabilmente la riduzione dei livelli sierici di 25(OH)D. Ed è per questo che sono necessari studi longitudinali e *trial* randomizzati.

Comunque, alcune recenti scoperte hanno suggerito un rapporto di causa-effetto. Sembrerebbe da studi eseguiti *in vitro* che la 25(OH)D abbia un effetto diretto inibitorio sulla muscolatura liscia bronchiale [14] e che aumenti la biodisponibilità dei glucocorticoidi nelle stesse cellule muscolari. D'altra parte, valori ridotti di vitamina D nei bambini con asma sono stati associati ad un aumentato uso dei corticosteroidi [15] e l'aumento delle concentrazioni sieriche della vitamina potrebbe a sua volta migliorare la risposta agli steroidi [16].

In accordo con precedenti osservazioni in uno studio *cross-sectional* condotto su adolescenti e adulti [5], i dati del nostro studio confermano che la 25(OH)D è significativamente associata a FVC%, e in misura minore al FEV₁%.

In conclusione, abbiamo riscontrato livelli deficienti e insufficienti di vitamina D nel siero della maggior parte dei nostri pazienti asmatici provenienti dal Nord dell'Italia. Abbiamo osservato, inoltre, che bassi livelli di vitamina D sono associati ad un ridotto controllo dell'asma e in parte ad una ridotta funzionalità respiratoria.

Tabella 1 Mediana con range interquartile e p-values per i parametri investigati, raggruppati secondo il trattamento e i livelli di controllo di malattia. FP, fluticasone propionato; FP/S+M, fluticasone propionato/salmeterolo+montelukast.

| | Trattamento | | | p-value |
|---|---------------------|--------------------------|---------------------|---------|
| | Al bisogno | FP | FP/S+M | |
| Livelli sierici di Vitamina D | 19,6 (15,1-22,9) | 18,0 (12,6-21,8) | 22,4 (15,1-24,3) | 0,665 |
| Livelli di controllo dell'asma (linee guida GINA) | | | | p-value |
| | Non controllato | Parzialmente controllato | Controllato | |
| Livelli sierici di Vitamina D | 18,1 (15,0-18,5) | 17,8 (11,8-22,1) | 22,2 (16,3-25,4) | 0,023 |

Bibliografia

1. Holick MF. *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med 2007; 357: 266-281.
2. Holick MF. *Vitamin D: Extraskelatal Health*. Endocrinol Metab Clin North Am 2010; 39: 381-400.
3. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. *Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age*. Am J Clin Nutr 2007; 85: 788-795.
4. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, et al. *Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica*. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 765-771.
5. Black PN, Scragg R. *Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Chest 2005; 128: 3792-3798.
6. American Thoracic Society, Medical Section of the American Lung Association. *Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma*. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 225-244.
7. Turkeltaub PC, Rastogi SC, Baer H, et al. *A standardized quantitative skin-test assay of allergen potency and stability: studies on the allergen dose-response curve and effect of wheal, erythema, and patient selection on assay results*. J Allergy Clin Immunol 1982; 70: 343-352.
8. Adams JS, Hewison M. *Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008; 4: 80-90.
9. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, et al. *Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state*. J Immunol 2010; 184: 965-974.
10. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, et al. *Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y*. Eur J Clin Nutr 2004; 58: 563-567.
11. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. *Epidemic influenza and vitamin D*. Epidemiol Infect 2006; 134: 1129-1140.
12. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. *Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infections in the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Arch Intern Med 2009; 169: 384-390.
13. Sykes A, Johnston SL. *Etiology of asthma exacerbations*. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 685-688.
14. Song Y, Qi H, Wu C. *Effect of 1,25-(OH)2D3 (a vitamin D analogue) on passively sensitized human airway smooth muscle cells*. Respirology 2007; 12: 486-494.
15. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. *Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use*. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 995-1000.
16. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. *Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T-cells in glucocorticoid-resistant asthma patients*. J Clin Invest 2006; 116: 146-155.

Maria Di Cicco¹, Marta Zangani², Pierantonio Macchia¹, Davide Caramella², Massimo Pifferi¹

¹ Sezione di Pneumologia e Allergologia, UO Pediatria 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana;

² Divisione di Radiologia Diagnostica ed Interventistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Valutazione della funzione respiratoria e rimodellamento delle vie aeree in pazienti con discinesia ciliare primaria

Lung function and airways remodelling in patients with primary ciliary dyskinesia

Parole chiave: discinesia ciliare primaria, pletismografia corporea, funzione respiratoria

Keywords: *primary ciliary dyskinesia, body plethysmography, lung function*

Riassunto. Sebbene sia nota l'importanza della High Resolution Computed Tomography (HRCT) del torace quale mezzo per valutare la severità e la distribuzione delle anomalie broncopolmonari nei bambini e negli adulti con Discinesia Ciliare Primaria (DCP), l'impiego di tale tecnica nel monitoraggio di questi pazienti è limitato dal rischio biologico derivante dall'esposizione a dosi elevate di radiazioni ionizzanti. Una possibile alternativa all'HRCT nella valutazione e nel follow-up del rimodellamento delle vie aeree in questi soggetti può essere costituita dalla misurazione dei volumi polmonari statici con metodica pletismografica.

Accettato per la pubblicazione il 25 agosto 2010.

Corrispondenza: Maria Di Cicco, Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, via Roma 67, 56126 Pisa; e-mail: melisa.dicicco@gmail.com

Obiettivo della ricerca

Sebbene l'importanza della *High Resolution Computed Tomography* (HRCT) del torace nel valutare severità e distribuzione delle anomalie strutturali broncopolmonari in bambini e adulti con Discinesia Ciliare Primaria (DCP) sia stata ben documentata [1, 2], recentemente si è anche andata affermando una crescente consapevolezza del rischio biologico derivante dall'esposizione a radiazioni ionizzanti, che ha limitato l'impiego di tale metodica nel monitoraggio di questi pazienti [3, 4]. Abbiamo pertanto valutato se, in soggetti con DCP, i parametri ventilatori e le misurazioni dei volumi polmonari statici con metodica pletismografica siano correlabili con le alterazioni broncopolmonari rilevabili all'HRCT e, quindi, possano essere efficacemente utilizzati nelle valutazioni longitudinali.

Cosa sapevamo prima

L'HRCT del torace rappresenta l'esame più appropriato ed utilizzato nella valutazione delle lesioni strutturali broncopolmonari, anche precoci, nei soggetti con DCP come in altre patologie respiratorie croniche. In particolare, tale esame rende possibile individuare la presenza, precisare l'estensione e definire la localizzazione delle bronchiectasie, così come valutare l'esistenza di aree di atelectasia, fibrosi ed eventualmente *air trapping* od enfisema. Pertanto, talvolta è stato proposto nel monitoraggio della progressione della malattia, esponendo in tal modo i pazienti a dosi elevate di radiazioni ionizzanti (ad esempio, in un bambino di cinque anni una tomografia computerizzata convenzionale del torace corrisponde, in termini di radioesposizione, a 150 radiografie del torace [3], anche se, come discusso nell'articolo di De

Stefano e collaboratori in questo stesso numero di *Pneumologia Pediatrica*, con le strumentazioni più recenti l'entità delle radiazioni somministrate può risultare pari a circa dieci radiografie convenzionali [4]). Un altro problema può essere rappresentato dalla mancanza di consistenti evidenze scientifiche riguardanti il suo eventuale ruolo nell'influenzare le decisioni terapeutiche ed, in definitiva, l'*outcome* dei soggetti affetti da DCP [5, 6].

Per evitare gli eventuali problemi legati all'esposizione alle radiazioni ionizzanti, è stato proposto l'impiego della risonanza magnetica nucleare nella valutazione delle lesioni toraciche. Tuttavia, ancora oggi, la risonanza magnetica resta di limitato impiego perché gravata da una minore disponibilità, da costi elevati e da problemi tecnici non ancora superati [4, 7].

In alternativa, Ellerman e collaboratori nel 1997 proposero l'impiego delle prove di funzionalità respiratoria nel monitoraggio della malattia, sostenendo che la dimostrazione di nuove bronchiectasie non influenzerebbe il *management* dei pazienti con DCP [8].

Infatti, negli studi di Ellerman e collaboratori [8] e di Marthin e collaboratori [9] i pazienti affetti da DCP sono stati sottoposti a periodiche valutazioni utilizzando l'esame spirometrico ma, ad oggi, non sono mai stati eseguiti studi volti a valutarne i volumi polmonari statici mediante esame pletismografico, né esiste l'abitudine a valutazioni di tale tipo nella pratica clinica (*Tabella 1*) [6]. A suggerire, invece, il possibile ruolo della pletismografia nello svelare alterazioni funzionali precoci in rapporto alla comparsa di modificazioni nelle vie aeree più periferiche e nel parenchima polmonare,

esistono dimostrazioni nella fibrosi cistica dell'insorgenza di alterazioni strutturali già in epoca precoce, legate al processo infiammatorio [10]. Il rimodellamento delle piccole vie aeree e l'ostruzione che ne consegue possono, infatti, essere alla base dell'*air trapping* che può essere rilevato precocemente solo con la valutazione dei volumi polmonari statici. Del resto, è ampiamente noto come l'esame spirometrico, a differenza della pletismografia, non sia in grado di dare informazioni relative alle vie aeree più periferiche. L'unico problema della valutazione pletismografica potrebbe essere rappresentato dal fatto che non consente di localizzare la sede di eventuali modificazioni strutturali [8, 11].

Metodi e risultati

In quarantadue pazienti con DCP (50% con *situs inversus*), di cui 24 bambini e 18 adulti (età media $20,1 \pm 12,4$ anni; range 6-47 anni) sono stati eseguiti una valutazione HRCT del torace, un esame spirometrico ed un esame pletismografico (MasterScreen Body Jaeger, Würzburg, Germany).

Le immagini HRCT sono state valutate per la presenza e la severità delle lesioni utilizzando lo score di Bhalla modificato [12]. Successivamente gli score ottenuti sono stati correlati con le caratteristiche fenotipiche (tra cui l'età e la presenza di *situs inversus*), ma soprattutto con le valutazioni funzionali e con la presenza di colonizzazioni microbiche delle vie aeree dimostrate mediante coltura dell'espettorato.

Lo score HRCT risultava positivamente correlato ad età ($p=0,003$; $r=0,434$), volume residuo ($p=0,02$; $r=0,382$) ed indice di Motley (volume

Tabella 1 Esami utilizzati nel follow-up dei soggetti con DCP. CT, tomografia computerizzata; HRCT, tomografia computerizzata ad alta risoluzione. Modificata da [6].

| | Pazienti sottoposti ad almeno una valutazione n. (%) | Tempo trascorso tra due valutazioni (media \pm deviazione standard) |
|--------------------------|--|---|
| HRCT torace | 69 (88,5%) | 2,1 \pm 1,3 anni |
| CT seni paranasali | 48 (61,5%) | 3,3 \pm 2,4 anni |
| Curva flusso/volume | 71 (91,0%) | 23,5 \pm 23,3 settimane |
| Pletismografia corporea | 21 (26,9%) | 22,7 \pm 22,5 settimane |
| Coltura dell'espettorato | 71 (91,0%) | 21,9 \pm 30,9 settimane |
| Esame audiometrico | 55 (70,5%) | 78,1 \pm 72,1 settimane |

residuo/capacità polmonare totale) ($p=0,004$; $r=0,483$), mentre risultava inversamente correlato al volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV_1 $p=0,01$; $r=-0,368$), al flusso espiratorio forzato tra il 25% e il 75% della capacità vitale (FEF_{25-75} $p=0,03$; $r=-0,326$) e alla capacità vitale forzata (FVC $p=0,006$; $r=-0,406$). Lo score HRCT non risultava correlato né con la presenza di *situs inversus*, né con quella di colonizzazioni batteriche, sebbene queste fossero presenti in 18 pazienti (40,9%).

Rilevanza clinica

I risultati ottenuti suggeriscono il possibile impiego delle valutazioni funzionali nel monitoraggio del rimodellamento delle vie aeree e delle alterazioni del parenchima polmonare nei soggetti con DCP. Tra queste potrebbe risultare particolarmente importante la misurazione longitudinale dei volumi polmonari statici, per monitorare il probabile esordio della malattia respiratoria dalle piccole vie aeree come è ritenuto avvenire nella fibrosi cistica.

Bibliografia

1. Jain K, Padley SP, Goldstraw EJ, et al. *Primary ciliary dyskinesia in the paediatric population: range and severity of radiological findings in a cohort of patients receiving tertiary care.* Clin Radiol 2007; 62: 986-93.
2. Santamaria F, Montella S, Tiddens HA, et al. *Structural and functional lung disease in primary ciliary dyskinesia.* Chest 2008; 134: 351-357.
3. Brody AS, Frush DP, Huda W, et al. *Radiation risk to children from computed tomography.* Pediatrics 2007; 120: 677-682.
4. De Stefano S, Maglione M, Montella M, et al. *Novità in tema di... TC e RM.* Pneumologia pediatrica 2010, 39: 5-8.
5. de Jong PA, Mayo JR, Golmohammadi K, et al. *Estimation of cancer mortality associated with repetitive computed tomography scanning.* Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 199-203.
6. Pifferi M, Bush A, Di Cicco M, et al. *Health-related quality of life and unmet needs in patients with primary ciliary dyskinesia.* Eur Respir J 2010; 35: 787-794.
7. Montella S, Santamaria F, Salvatore M, et al. *Lung disease assessment in primary ciliary dyskinesia: a comparison between chest high-field magnetic resonance imaging and high-resolution computed tomography findings.* Ital J Pediatr 2009; 35: 24.
8. Ellerman A, Bisgaard H. *Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia.* Eur Respir J 1997; 10: 2376-2379.
9. Marthin JK, Petersen N, Skovgaard LT, et al. *Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study.* Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 1262-1268.
10. Tiddens HA, Donaldson SH, Rosenfeld M, et al. *Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively?* Pediatr Pulmonol 2010; 45: 107-117.
11. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. *Primary ciliary dyskinesia: current state of the art.* Arch Dis Child 2007; 92: 1136-1140.
12. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. *Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT.* Radiology 1991; 179: 783-788.

Elisa Bartolini¹, Patrizia Osimani², Maria Moriondo¹, Chiara Azzari¹, Sandra Trapani¹, Cesare Poggiolesi¹, Silvia Ricci¹, Fernando Maria de Benedictis², Maurizio de Martino¹, Massimo Resti¹, Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Pneumococciche Invasive³

¹ Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria "Anna Meyer", Firenze; ² Unità Ospedaliera di Pediatria, Ospedale Pediatrico Salesi, Ancona; ³ Agostiniani R, Pistoia; Allievi P, Garbagnate Milanese (MI); Allù G, Ragusa; Amigoni A, Ravenna; Baldo E, Rovereto (TN); Bandettini R, Genova; Barlocco G, Grosseto; Bernardi P, Bologna; Bernardini R, Empoli (FI); Biban P, Borgo Trento (VR); Bossi G, Pavia; Bottone U, Massa (MS); Cardinale A, Montevarchi (AR); Cardona A, Foligno (PG); Castelli Gattinara G, Roma; Celandroni A, Pontedera (PI); Chiossi M, Cuneo; Colleselli P, Vicenza; Correrà A, Napoli; D'Ascola G, Arezzo; D'Aquino A, Udine; Dollfus L, Terni; Domenici R, Lucca; Flacco V, Lanciano (CH); Furbetta M, Perugia; Gaetti MT, Jesi (AN); Gagliardi L, Viareggio (LU); Ghiori F, Firenze; Giani I, Montepulciano (SI); Giglio P, Gubbio (PG); Guala A, Verbania (VB); Lanari M, Imola (BO); Lippi F, Firenze; Lizzoli C, Magenta (MI); Lombardi E, Firenze; Macchia PA, Pisa; Magnini M, Esine (BS); Memmini G, Carrara (MS); Mesirca P, Montebelluna (TV); Micheletti E, Livorno; Migliozi L, Senigallia (AN); Nunziata F, Aversa (NA); Paravati D, Crotona; Pecile P, Udine; Pepe G, Gallipoli (LE); Peris A, Firenze; Perri PF, Macerata; Pescollderung L, Bolzano; Pezzati M, Firenze; Poggi GM, Firenze; Prato R, Foggia; Principi N, Milano; Rapisardi G, Firenze; Ridi F, Firenze; Riva A, Brescia; Rizzo L, Portoferraio (LI); Roman B, Vimercate (MB); Toffolo A, Oderzo (TV); Strano M, Borgo San Lorenzo (FI); Vasari P, Prato; Vascotto M, Siena; Vecchi V, Rimini (RN); Ventura A, Trieste; Verini M, Chieti; Zorzi C, Camposanpiero (PD)

Diagnosi e sierotipizzazione delle polmoniti pneumococciche con Realtime-PCR

Diagnosis and serotyping by Realtime PCR in children with Pneumococcal Pneumonia

Parole chiave: polmoniti acquisite in comunità, Realtime PCR, *Streptococcus Pneumoniae*, sierotipo

Keywords: *community acquired pneumonia, Realtime PCR, Streptococcus Pneumoniae, serotype*

Riassunto. La diagnosi di polmonite pneumococcica batteriemica è sottostimata quando diagnosticata solo con metodi colturali standard. La diagnosi molecolare tramite Realtime-PCR, eseguita su campioni di sangue è significativamente più sensibile della coltura per la diagnosi e sierotipizzazione delle polmoniti pneumococciche batteriemiche acquisite in comunità. Il sierotipo I è risultato essere il più frequente e più spesso associato a complicazioni.

Accettato per la pubblicazione il 26 luglio 2010.

Corrispondenza: Elisa Bartolini, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria "Anna Meyer", viale Pieraccini 24, Firenze; e-mail: e.bartolini@meyer.it

Obiettivo della ricerca

Scopo del nostro studio era di ottenere la diagnosi e sierotipizzazione di polmonite pneumococcica batteriemica mediante metodi molecolari basati su Realtime PCR (RT-PCR), su un ampio gruppo di bambini ed adolescenti ospedalizzati per Polmonite Acquisita in Comunità (CAP) ed infine confrontare la sensibilità della RT-PCR rispetto alla coltura. La RT-PCR a differenza dei

metodi colturali standard ci consente la diagnosi in poche ore anche se il germe è morto o non è sufficientemente vitale da poter crescere in coltura per una terapia antibiotica effettuata in precedenza. Necessita inoltre di campioni di scarso volume ed è efficace anche su campioni conservati a temperatura ambiente ed eventualmente già utilizzati per altre indagini [1-2].

Cosa sapevamo prima

Lo *Streptococcus pneumoniae* è la causa più comune di Polmonite Acquisita in Comunità nei bambini e negli adulti [3]. Con l'introduzione del vaccino coniugato anti-pneumococco si è verificata un'importante riduzione dell'incidenza di malattie invasive pneumococciche in ogni gruppo di età ed a una riduzione delle ospedalizzazioni e delle visite ambulatoriali per malattia pneumococcica [4-5]. Tuttavia la diagnosi di polmonite pneumococcica è tuttora sottostimata perché, la terapia antibiotica effettuata fin dall'esordio dei sintomi, impedisce la crescita del batterio in coltura e quindi rende impossibile sia la diagnosi che la sierotipizzazione effettuate con metodi colturali standard. I dati della letteratura ottenuti da precedenti studi condotti sulla popolazione pediatrica con polmonite acquisita in comunità dimostrano un'incidenza di polmonite pneumococcica inferiore al 2%, quando diagnosticata con metodi colturali [6-7].

La chiara definizione degli aspetti epidemiologici dell'infezione da pneumococco è di fondamentale importanza anche per valutare l'efficacia dei vaccini attualmente disponibili, ed in particolare l'analisi dell'incidenza della malattia pneumococcica indotta da sierotipi non-vaccinali rappresenta il presupposto per l'impiego di nuovi vaccini.

Le attuali conoscenze sulla distribuzione dei sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* derivano dai metodi standard di determinazione (coltura e analisi sierologiche) che tuttavia sono limitate necessitando di elevata batteriemia nei campioni esaminati [8]. La polmonite pneumococcica a differenza delle altre malattie invasive come sepsi o meningite, si caratterizza per bassa frequenza di batteriemia.

Metodi e risultati della ricerca

Sono stati arruolati 753 pazienti (417 maschi e 336 femmine) con un'età compresa tra 0 e 16 anni ammessi in 83 ospedali italiani con la diagnosi di CAP negli ultimi tre anni. Sono stati inclusi nello studio pazienti con sospetto clinico di polmonite confermato dalla radiografia del torace, mentre sono stati esclusi bambini con patologie concomitanti ed infezioni nosocomiali, oltre a quelli che avevano una storia clinica positiva per ospedalizzazione nei quattordici giorni antecedenti la comparsa dei sintomi. I pazienti inclusi nello studio inoltre avevano completato il calendario vaccinale secondo le scadenze previste per età. I

campioni di sangue prelevati sono stati utilizzati per la ricerca del genoma batterico tramite RT-PCR e qualora il clinico ritenesse utile per l'esame colturale standard. Sui campioni risultati positivi è stata effettuata sierotipizzazione molecolare.

La RT-PCR ha consentito di diagnosticare il 10,6% di polmoniti pneumococciche batteriemiche (80/753).

Nei 292 casi in cui è stata effettuata contestualmente sia RT-PCR che la coltura, lo *Streptococcus pneumoniae* è stato identificato nel 15,4% mediante RT-PCR e nel 3,8% mediante la coltura. Pertanto il metodo molecolare appare significativamente più sensibile rispetto alla coltura nel diagnosticare le polmoniti da *Streptococcus pneumoniae* batteriemiche ($p < 10^{-6}$, OR 30,6, 95%, CL 5,8-97,5).

Nel 21,5% dei pazienti si avevano polmoniti complicate, per la presenza di pleurite, empiema pleurico, pneumatoceci o polmonite necrotizzante. Le polmoniti complicate si verificavano più frequentemente e significativamente nelle polmoniti batteriemiche rispetto alle non batteriemiche e nei bambini più grandi.

La RT-PCR ha consentito la sierotipizzazione dal sangue nel 92,5% dei casi. Oltre due terzi dei casi erano dovuti a sierotipi non contenuti nel vaccino coniugato eptavalente. Il sierotipo 1 è risultato il più frequente (32,5% dei casi), seguito dal sierotipo 19A (15% dei casi) e dal 3 (12,5% dei casi). Il sierotipo 1 era da solo responsabile del 50% delle forme complicate.

Rilevanza clinica

Questo studio, effettuato su una larga coorte di pazienti ospedalizzati per CAP, dimostra che, quando viene utilizzato il metodo molecolare, lo *Streptococcus pneumoniae* risulta responsabile di più del 10% delle polmoniti batteriemiche ospedalizzate, contro il 3,8% che deriva dall'utilizzo del metodo colturale. Un altro aspetto che emerge da questa ricerca è che c'è una significativa correlazione tra la presenza di batteriemia e la presenza di complicazioni. Abbiamo dimostrato inoltre che la RT-PCR ha una sensibilità quattro volte maggiore della coltura nella diagnosi ed è uno strumento nuovo ed essenziale per valutare la distribuzione dei sierotipi.

I sierotipi più frequenti sono risultati l'1, il 19A e il 3 e il sierotipo 1 è responsabile da solo di più di un terzo dei casi e del 50% delle polmoniti complicate [9-10], mentre il sierotipo 14, contenuto

nel vaccino eptavalente, che, nella precedente decade, rappresentava il più frequente sierotipo isolato nel nostro paese [11-13], attualmente è responsabile solo del 5% dei casi. Questo risultato prevalentemente è la conseguenza della normale fluttuazione sierotipica già ampiamente descritta [14-15] dalla letteratura sia in epoca preantibiotica che prevaccinale; ovviamente l'uso degli antibiotici e le strategie vaccinali possono interferire, ma questo effetto in Italia non può essere ricondotto alla vaccinazione di massa perché nel nostro paese la

vaccinazione antipneumococcica fino ad oggi è stata effettuata solo in alcune regioni e con coperture inferiori al 30% dei comuni [16-17]. Pertanto il metodo molecolare tramite RT-PCR consente di ottenere direttamente dal sangue diagnosi e sierotipizzazione di CAP pneumococcica ed appare uno strumento nuovo ed essenziale per la diagnosi di polmonite batteriemia da *Streptococcus pneumoniae*, per valutare la distribuzione dei sierotipi e per stabilire le future strategie di vaccinazione.

Bibliografia

1. Resti M, Micheli A, Moriondo M, et al. *Comparison of the effect of antibiotic treatment on the possibility to diagnose invasive pneumococcal disease by cultural or molecular methods: a prospective observational study of children with proven pneumococcal infection.* Clin Therapeutics 2009; 31: 1266-1273.
2. Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, et al. *Molecular detection and serotyping on clinical samples improve diagnostic sensitivity and reveal increased incidence of invasive disease by Streptococcus pneumoniae in Italian children.* J Med Microbiol 2008; 57: 1205-1212.
3. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. *Prognosis and outcome of patients with community-acquired pneumonia.* JAMA 1996; 275: 134-141.
4. Reingold A. *Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease (United States, 1998-2003).* MMWR 2005; 54: 893.
5. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, et al. *Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.* Pediatrics 2004; 113: 443-449.
6. Shah SS, Alpern ER, Zwerling L, et al. *Risk of bacteremia in young children with pneumonia treated as outpatients.* Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157: 389-392.
7. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, et al. *Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis.* Lancet 2007; 369: 1179-1186.
8. Arai S, Konda T, Wad A, et al. *Use of antiserum-coated latex particles for serotyping Streptococcus pneumoniae.* Microbiol Immunol 2001; 45: 159-162.
9. Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, et al. *Realtime PCR is more sensitive than Multiplex PCR*

for diagnosis and serotyping in children with culture negative pneumococcal invasive disease. *PlosOne* 2010; 5 (2): e9282.

10. Byington CL, Hulten KG, Ampofo K, et al. *Molecular epidemiology of pediatric pneumococcal empyema from 2001 to 2007 in Utah.* *J Clin Microbiol* 2010; 48: 520-525.

11. D'Ancona F, Salmasso S, Barale A, et al. *Italian PNC-Euro working group. Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy.* *Vaccine* 2005; 23: 2494-2500.

12. Tarallo L, Tancredi F, Schito G, et al. *Active surveillance of Streptococcus pneumoniae bacteremia in Italian children.* *Vaccine* 2006; 24: 6938-6943.

13. Saha SK, Darmstadt GL, Baqui AH, et al. *Identification of Serotype in Culture Negative Pneumococcal Meningitis Using Sequential*

Multiplex PCR: Implication for Surveillance and Vaccine Design. *PLoS ONE* 2008; 3: e3576.

14. Flamaing J, Verhaegen J, Vandeven J, et al. *Pneumococcal bacteraemia in Belgium (1994-2004): the pre-conjugate vaccine era.* *J Antimicrob Chemother* 2008; 61 (1): 143-149.

15. Hendrickson DJ, Blumberg DA, Joad JP, et al. *Five-fold increase in pediatric parapneumonic empyema since introduction of pneumococcal conjugate vaccine.* *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1030-1032.

16. Azzari C, Resti M. *Reducing carriage and transmission: the beneficial "side effect" of pneumococcal conjugate vaccine.* *Clin Infect Dis* 2008; 47: 997-999.

17. Durando P, Crovari P, Ansaldi F, et al., *Collaborative Group for Pneumococcal Vaccination in Liguria. Universal childhood immunisation against Streptococcus pneumoniae: the five-year experience of Liguria Region, Italy.* *Vaccine* 2009; 27: 3459-3462.

Emanuela di Palmo¹, Giovanni Filocamo¹, Elena Facchini², Davide Tassinari¹, Ilaria Corsini¹, Sara Forti¹, Alessandra Mazzotta¹, Chiara Di Silverio Carulli¹, Andrea Pession², Filippo Bernardi¹

¹ Struttura Semplice Dipartimentale di Pronto Soccorso Pediatrico e Pediatria d'Urgenza;

² Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento della Salute, della Donna, del Bambino e dell'Adolescente, Università degli Studi di Bologna

Una pleuropolmonite che non risponde alla terapia

Pneumonia with effusions unresponsive to therapy

Parole chiave: pleuropolmonite, versamento pleurico, linfoistocitosi emofagocitica familiare (FHL), linfoistocitosi emofagocitica secondaria (sHLH), virus di Epstein-Barr (EBV)

Keywords: pleuropneumonia, pleural effusion, Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (FHL), secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (sHLH), Epstein-Barr Virus (EBV)

Riassunto. Presentiamo il caso di un bimbo con un quadro polmonare critico non responsivo alle comuni terapie antibiotiche. L'ampliamento delle indagini ha portato a identificare un raro meccanismo di disreattività immunologica alla base del quadro. Si tratta di un bambino di sei anni che giunge nel nostro Reparto per focolaio broncopneumonico sinistro con reazione pleurica, che non aveva risposto inizialmente all'amoxicillina e successivamente al Ceftriaxone e Teicoplanina e.v. La assente risposta ai successivi tentativi terapeutici e l'aggravamento del quadro clinico, porta ad eseguire accertamenti meno specifici, in particolare lo studio dell'aspirato midollare, che mostra un aumento della serie granulocitaria, note di diseritropoiesi ed aspetti di disreattività midollare (eritrofagocitosi).

Accettato per la pubblicazione il 26 luglio 2010.

Corrispondenza: Filippo Bernardi, Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Orsola-Malpighi via Massarenti 11, 40138 Bologna; e-mail: filippo.bernardi@unibo.it

Il caso

Il presente caso clinico ha come oggetto la storia di un bambino di quattro anni di età di razza caucasica, primogenito, nato a termine da parto eutocico da genitori non consanguinei, giunto alla nostra osservazione per il progressivo e rapido peggioramento di un quadro di pleuropolmonite. L'anamnesi familiare risultava muta per patologie di rilievo e l'anamnesi patologica remota rilevava una rinocongiuntivite allergica e sensibilizzazione agli acari maggiori della polvere, documentata da *skin prick test* positivi.

L'esordio della sua sintomatologia è stato caratterizzato da tosse ed iperpiressia (temperatura massima 39,5 °C) non responsiva alla terapia antipiretica con

paracetamolo, né alla terapia antibiotica con amoxicillina iniziata a domicilio dopo 48 ore di febbre.

Per la persistenza dei sintomi e la comparsa di dispnea, nonostante il trattamento antibiotico, dopo due giorni il piccolo è stato condotto presso un Pronto Soccorso dove ha eseguito una radiografia del torace: focolaio broncopneumonico con verosimile reazione pleurica consensuale (*Figura 1*).

Il piccolo è stato dunque ricoverato per gli accertamenti e le cure del caso. Gli esami ematici eseguiti all'ingresso mostravano un aumento degli indici di flogosi a fronte di un emocromo sostanzialmente nella norma: Proteina C Reattiva (PCR) 16,9 mg/dl (valore normale <0,50 mg/dl), Globuli Bianchi (GB)

6,130/mmc (Neutrofilii (N) 76%, Linfociti (L) 13%), Globuli Rossi (GR) 4.870.000/mmc, Hb 12,8 gr/dl, piastrine 163.000/mmc.

Sulla base dei dati clinico strumentali è stata iniziata terapia antibiotica endovenosa con ceftriaxone e teicoplanina. Visto il peggioramento clinico nelle successive 48 ore, viene trasferito presso la nostra struttura.

All'ingresso il bambino si presentava febbrile (temperatura corporea 39,2 °C), pallido, tachicardico (frequenza cardiaca 144 bpm), dispnoico, polipnoico (frequenza respiratoria 50 atti/minuto) con SaO₂ del 95%. All'auscultazione del torace era presente un soffio bronchiale e un'ipofonesi al campo polmonare sinistro. L'addome era trattabile, non dolente con lieve splenomegalia.

La radiografia del torace mostrava un incremento dell'addensamento al terzo medio inferiore del campo polmonare di sinistra e della componente pleurica liquida associata, che risaleva fino quasi in sede apicale (Figura 2).

Questo dato è stato confermato dalla proiezione translaterale postero-anteriore acquisita con paziente in decubito laterale sinistro, utile per valutare con maggiore precisione l'estensione del versamento (Figura 3).

Viene anche eseguita un'ecografia del torace che ha mostrato la presenza di versamento anecogeno con caratteristiche ecostrutturali di tipo liquido e un addensamento parenchimale al terzo medio inferiore del campo polmonare di sinistra con aspetti atelettasici da compressione del parenchima.

Gli esami ematochimici mostavano un ulteriore incremento degli indici di flogosi (PCR 25,81 mg/dl, Velocità di Eritrosedimentazione (VES) 35 mm), una riduzione dei leucociti (GB 4.000/mmc (N 72%, L 14%, Monociti (M) 1,7%), degli eritrociti (GR 3.750.000/mmc, Hb 10,5 gr/dl) e delle piastrine (122.000/mmc), una ipoproteïnemia (proteine totali 4,4 gr/dl, albumina 2,5 gr/dl), ipocalcemia (6,8 g/dl), iposodiemia (131 mmoli/l), lieve alterazione degli enzimi epatici (Transaminasi Glutammico-Ossalacetica (GOT) 108 UI/l, Transaminasi Glutammico-Piruvica (GPT) 67 UI/l), lattato-deidrogenasi 1844 UI/l, ipertrigliceridemia (238 mg/dl), iperferritinemia (3179 ng/ml).

In considerazione del quadro clinico e nell'intento di affrontare rapidamente la patologia a maggior rischio di complicanza (infezione), pur in presenza di una non ben spiegata alterazione di alcuni dati di laboratorio, si è deciso di aggiungere



Figura 1 Focolaio broncopneumonico con verosimile reazione pleurica consensuale.



Figura 2 Incremento dell'addensamento al terzo medio inferiore del campo polmonare di sinistra e della componente pleurica liquida.

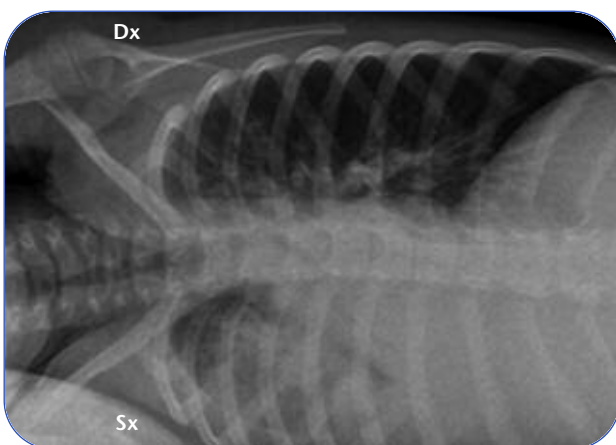


Figura 3 Proiezione translaterale postero-anteriore acquisita con paziente in decubito laterale sinistro.



Figura 4 Ulteriore incremento del versamento pleurico sinistro ed iniziali aspetti consolidativi al campo polmonare destro, ove era concomitante una reazione pleurica basale.

alla teicoplanina: piperacillina + tazobactam e claritromicina.

Per la presenza di diselettrolitemia e ipoalbuminemia, si è resa necessaria trasfusione di plasma fresco. 24 ore dopo l'inizio della terapia è comparso un rash cutaneo maculo-papuloso associato a prurito diffuso. Si è deciso dunque di sostituire la terapia antibiotica in corso con amikacina e meropenem e di aggiungere antistaminico e.v. con lento miglioramento del quadro cutaneo.

Indipendentemente da ogni terapia, il quadro clinico peggiorava, per il persistere di febbre elevata e decadimento della dinamica respiratoria a cui corrispondeva un quadro radiologico anch'esso in progressione negativa con ulteriore incremento del versamento pleurico sinistro ed iniziali aspetti consolidativi al campo polmonare destro, ove concomitava una reazione pleurica basale (Figura 4). Nell'ottica di un possibile approccio chirurgico abbiamo eseguito Tomografia Computerizzata (TC) del torace che mostrava la presenza di versamento pleurico sinistro, con valori densitometrici di tipo fluido, che risaliva sino in sede apicale, una atelettasia compressiva del parenchima polmonare adiacente e modesto *shift* cardio-mediastinico controlaterale. Era inoltre presente una discreta quota di versamento pleurico destro associato a fenomeni consolidativi a carico del segmento posteriore del lobo superiore e al segmento apicale del lobo inferiore (Figura 5).

Alla luce dell'esito della TC, nel dubbio di un processo non infettivo, si è deciso di procedere con una video-toracosopia esplorativa, con drenaggio del liquido pleurico. Una radiografia del torace successiva mostrava una notevole riduzione sia della quota liquida sinistra che degli aspetti consolidativi (Figura 6).

Il liquido pleurico drenato presentava un aspetto macroscopico di tipo sieroso (500 cc) e all'esame microscopico la presenza di cellule mesoteliali normali, granulociti neutrofili, linfociti, istiociti compatibile con un quadro citologico di tipo flogistico. Negativa la ricerca di cellule tumorali maligne. Considerando che il versamento pleurico può riconoscere meccanismi patogenetici diversi, si è

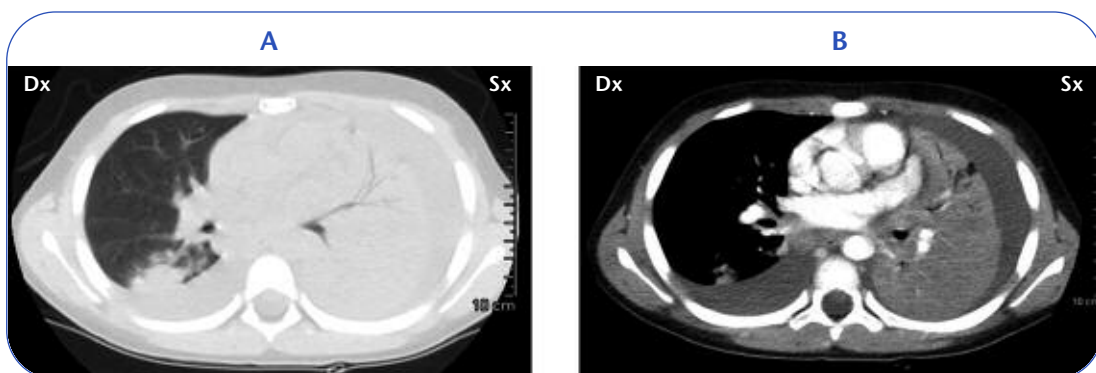


Figura 5 a, b Tomografia computerizzata del torace con notevole quota di versamento pleurico sinistro, atelettasia compressiva del parenchima polmonare adiacente. È presente una discreta quota di versamento pleurico destro con fenomeni consolidativi a carico del segmento posteriore del lobo superiore destro e al segmento apicale del lobo inferiore.



Figura 6 Notevole riduzione sia della quota liquida sinistra che degli aspetti consolidativi.

cercato di districarsi in un labirinto di diagnosi differenziali (Tabella 1).

La ricerca del DNA per *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Adenovirus* mediante PCR su sangue e liquido pleurico (presso il Laboratorio di Immunologia e Allergologia dell'Ospedale Meyer), è risultata negativa. L'intradermoreazione alla tuberculina era negativa, la ricerca dei micobatteri sull'aspirato bronchiale e gastrico, il tampone faringo-tonsillare per batteri e H1N1, gli esami colturali su liquido di broncolavaggio e liquido pleurico sono risultati negativi. Assente l'antigene pneumococcico nelle urine. Anche negativi sono risultati i principali test per le patologie autoimmunitarie, mentre tra le interleuchine dosate, l'IL2 recettore è risultato superiore ai valori di norma: 2572 UI/ml (valore normale 200-1000).

Nel corso dell'anestesia è stato eseguito anche un aspirato midollare che evidenziava un'espansione della serie granulocitaria, note di diseritropoiesi e fenomeni di emofagocitosi (Figura 7).

Dopo l'approccio chirurgico il piccolo, pur mostrando un lieve miglioramento delle condizioni cliniche generali continuava a presentare febbre (circa 38 °C), dispnea, astenia e rash cutaneo eritemato-edematoso persistente e diffuso.

Tabella 1 Diagnosi differenziale del versamento essudativo.

Malattie del tessuto connettivo

- Lupus pleuritis
- Pleurite reumatoide
- Malattie del tessuto connettivo
- Sindrome di Sjogren
- Sindrome di Churg Strauss
- Granulomatosi di Wegener
- Febbre mediterranea familiare

Patologie infettive

- Polmonite batterica
- Polmoniti atipiche
- Parassiti
- Nocardia
- Infezioni micotiche
- Tubercolosi

Malattie neoplastiche

- Carcinoma
- Sarcoma
- Linfoma/leucemia
- Chilotorace

Patologie gastro-intestinali

- Pancreatite
- Pseudocisti pancreatica
- Ascesso subfrenico
- Ascesso epatico, splenico
- Epatite
- Ascite chilosa
- Rottura dell'esofago

Affezioni varie

- Sindrome di Meigs
- Leiomiomatosi
- Sindrome delle unghie gialle
- Versamento da colesterolo
- Chilotorace
- Ipotiroidismo
- Sarcoidosi

Nettamente migliorato il quadro radiologico (Figura 8). Gli esami ematici di controllo mostravano una riduzione degli indici di flogosi (PCR 4,64 mg/dl (valore normale <0,50 mg/dl), VES 35mm), ma un'ulteriore riduzione dei leucociti (GB 2.550/mmc (N 81%, L 9%, M 1,4%)), degli eritrociti (GR 3.180.000/mmc, Hb 10,0 gr/dl) e delle piastrine (120.000/mmc), con la persistenza di una lieve alterazione degli enzimi epatici, ipertrigliceridemia, iperferritinemia.

È a questo punto che l'insieme dei dati clinici e laboratoristici ci ha portato a prendere in considerazione

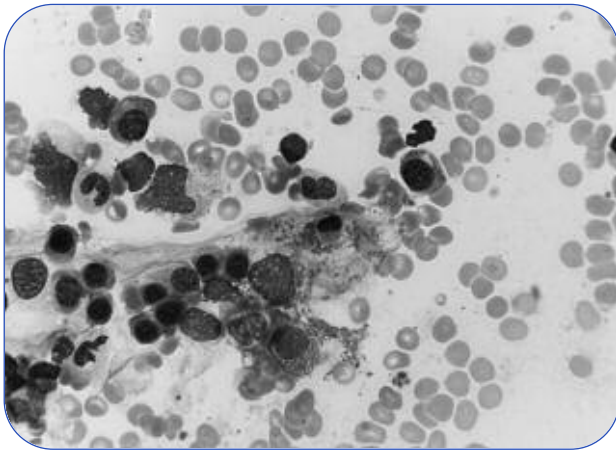


Figura 7 Espansione della serie granulocitaria, note di diseritropoiesi e fenomeni di emofagocitosi.



Figura 8 Ulteriore miglioramento del quadro radiologico.

la possibilità di trovarci in presenza di una sindrome emofagocitica. Viene iniziata terapia corticosteroidica con prednisone al dosaggio di 2 mg/Kg con progressivo miglioramento del quadro clinico. Gli esami di laboratorio hanno mostrato una normalizzazione degli indici di flogosi, dell'emocromo e degli altri indici precedentemente alterati. Il controllo radiografico ha anch'esso mostrato una scomparsa del versamento e una riduzione dei fenomeni ipodisventilatori parenchimali (Figura 9). Da notare infine, nell'ambito delle ricerche sierologiche per i principali patogeni indagati, la positività per virus di Epstein-Barr (EBV): IgG 3,7 mg/dl ed IgM 1,3 mg/dl, che al secondo prelievo mostrava una negativizzazione delle IgM 0,3 mg/dl (neg 0,0-0,8 mg/dl) e un aumento delle IgG 6,4 mg/dl (pos 1,3-18,0 mg/dl).



Figura 9 Scomparsa del versamento e riduzione dei fenomeni ipodisventilatori parenchimali.

Come di recente chiarito le mutazioni del gene perforina (localizzato sul cromosoma 10), in particolare negli esoni 2 e 3, e del gene Munc13-4 (localizzato sul cromosoma 17), sono responsabili dell'insorgenza della malattia, almeno in una parte dei casi, definiti rispettivamente come sottogruppo FHL-2 ed FHL-3. Pertanto, per escludere la forma familiare a trasmissione autosomica recessiva, abbiamo avviato l'analisi di sequenza degli esoni 2 e 3 del gene della perforina (PRF1) e l'analisi delle regioni codificanti dei 32 esoni e delle regioni introniche immediatamente adiacenti del gene Munc13-4, che non hanno mostrato alcuna mutazione. Inoltre lo studio funzionale ha mostrato una normale espressione di perforina e del marcatore di degranolazione CD107a, dati che, insieme all'anamnesi familiare negativa, non hanno documentato una suscettibilità genetica a questa forma.

In considerazione degli aspetti di disreattività midollare (emofagocitosi) e sulla base dei dati clinici, laboratoristici e della sierologia parzialmente positiva per EBV, abbiamo dunque posto diagnosi di Sindrome emofagocitica probabilmente secondaria a infezione da EBV, pur non potendo escludere una forma autoimmune.

Discussione

Questo caso clinico è un tipico esempio di come l'integrità dell'ospite sia il risultato di un equilibrio costante tra gli insulti esterni e le capacità

dell'organismo di contrastarli. Una straordinaria virulenza del patogeno o un'insufficiente difesa dell'organismo possono condizionare l'equilibrio in maniera sfavorevole, provocando un danno locale a carico dei tessuti coinvolti.

La sindrome emofagocitica è un tipico esempio d'insufficienza della risposta immunitaria di cui conosciamo due forme principali: la forma primitiva (Linfoistiocitosi emofagocitica familiare, FHL) nella maggioranza dei casi con esordio nei primi mesi di vita, solitamente molto severa e una forma secondaria (sHLH) che può interessare qualsiasi età, comunemente in associazione con infezioni e/o neoplasie. La linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) è una sindrome insolita caratterizzata da febbre, splenomegalia ed il riscontro di emofagocitosi (fagocitosi da parte dei macrofagi di eritrociti, leucociti, piastrine e loro precursori) nel midollo osseo e altri tessuti. L'HLH può essere diagnosticata in associazione con fattori genetici (FHL), ma è stata anche associata ad una varietà di infezioni di origine virale, fungina, parassitaria e batterica, come pure a malattie autoimmuni [1-5] ed a neoplasie, soprattutto linfomi a cellule T [6-8].

Un'HLH secondaria ad una malattia medica sottostante viene designata come sindrome emofagocitica secondaria o reattiva. L'associazione tra l'infezione e l'HLH è importante perché sia i casi sporadici che familiari di HLH sono spesso scatenati da infezioni acute; inoltre l'HLH può mimare malattie infettive, come sepsi batteriche e leptospirosi [9] o mascherare la diagnosi di una malattia infettiva curabile come la leishmaniosi viscerale [10].

Un'infezione disseminata in un paziente immunocompromesso con HLH può rappresentare un'infezione secondaria, ma è anche l'infezione sottostante che determina lo sviluppo di HLH. In quest'ottica, tutti i pazienti con HLH dovrebbero essere sottoposti a tutti i test necessari per la ricerca dei vari patogeni che possono essere coinvolti: dal bacillo di Kock alle infezioni fungine, all'EBV, al CMV, al parvovirus B19, all'HIV, all'human herpesvirus-6, alle infezioni batteriche legate anche a possibili difetti immunologici sottostanti. I pazienti con una storia di viaggio o di esposizione ad animali dovrebbero essere sottoposti a *screening* per le infezioni, come la leishmaniosi, la brucellosi, la rickettsiosi e la malaria [11].

La Società Histiocyte ha sviluppato una serie di linee guida diagnostiche che comprendono criteri sia clinici che di laboratorio: febbre, splenomegalia,

citopenia (con interessamento di almeno due linee), ipertrigliceridemia e/o ipofibrinogenemia, emofagocitosi all'esame morfologico del midollo osseo, della milza o dei linfonodi, nessuna evidenza di malignità istologica. Criteri addizionali recentemente introdotti sono: una ridotta o assente attività Natural Killer (NK), ferritinemia superiore a 500 mg/l, valori di CD25 (recettore IL-2) solubile superiori a 2,400 U/ml [12]. Possono essere presenti pleiocitosi liquorale, iperproteinorachia, meningismo, linfoadenomegalia, ittero, edema, *rash* cutaneo, alterazione GOT/GPT, ipoproteinemia, iponatremia, alcune delle quali riscontrate nel nostro paziente.

La linfoistiocitosi emofagocitica (HLH), è caratterizzata da un'inflammatione multisistemica dovuta all'eccessiva attivazione delle cellule presentanti l'antigene (macrofagi, istiociti) e linfociti T CD8+ e da un'aberrante proliferazione dei linfociti T [13]. I macrofagi aumentano la fisiologica attività di fagocitosi delle cellule ematiche, specie eritrociti, dando origine al fenomeno della emofagocitosi. Queste cellule possono dare origine ad un infiltrato ubiquitario, a carico di organi e tessuti, che può risultare gravemente nocivo per la funzione, fino a provocare la necrosi (Tabella 2).

Il fenomeno è potenziato dalla produzione eccessiva di citochine infiammatorie, tra cui IFN- γ , TNF- α , IL-1 ed IL-6, che spiegano aspetti quali febbre, iperlipidemia, turbe della coagulazione e la stessa emofagocitosi.

Un difetto di attività Natural Killer può essere documentato in tutte le forme di HLH. Le cellule NK possono essere normali come numero ma non avere capacità citotossiche. In tal modo verrebbe meno il ruolo importante nel mantenimento di un'adeguata risposta immunitaria a stimoli esterni nocivi, nella prevenzione delle patologie autoimmuni e nel controllo delle gravi reazioni a infezioni virali.

Ad oggi, difetti genetici autosomici recessivi associati a HLH sono collegati l'un l'altro nel meccanismo di citotossicità.

Sono stati identificati due loci per FHL, uno su 9q21.3-22 (FHL1) l'altro su 10q21-22 (FHL2) che ospita il gene che codifica per la perforina (PRF1), un importante mediatore della citotossicità cellulare. È stato evidenziato un ulteriore gene che causa la FHL codificante la proteina Munc 13-4 (FHL3). Più recentemente è stato dimostrato che la mutazione nel gene Syntaxin 11 (sul cromosoma

Tabella 2 Criteri diagnostici per linfoistiocitosi emofagocitica.

| | |
|----------|---|
| 1 | Diagnosi molecolare di linfoistiocitosi emofagocitica familiare |
| 2 | <p>Presenza di almeno cinque dei seguenti criteri:</p> <p><i>Criteri originali</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Febbre • Splenomegalia • Citopenia (con interessamento di almeno due linee): <ul style="list-style-type: none"> - emoglobina <9 g/dL (neonati: <10 g/dL) - piastrine <100x10⁹/L - neutrofili <1,0x10⁹/L • Ipertrigliceridemia e/o ipofibrinogenemia: <ul style="list-style-type: none"> - trigliceridi a digiuno >265 mg/dL - fibrinogeno <150 g/dL • Emofagocitosi all'esame morfologico del midollo osseo, milza o linfonodi • Nessuna evidenza di malignità istologica <p><i>Criteri addizionali</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Attività Natural Killer (NK) ridotta o assente • Ferritina >500 mg/L • CD25 (recettore IL-2) solubile >2,400 U/mL |

6q24), codificante la proteina Syntaxin 11, è in grado di causare FHL4. Le cellule NK di pazienti portatori della mutazione Syntaxin 11 non riescono a rilasciare la perforina contenente i granuli quando incontrano cellule target [15-17].

La diagnosi dell'HLH geneticamente determinata, impone il ricorso a terapia antiinfiammatoria, spesso costituita da steroidi, etoposide o globulina anti-timocita (ATG), seguita da trapianto di cellule ematopoietiche. Oggi, la distinzione tra forma primaria e secondaria dell'HLH è sempre più sfumata, con l'identificazione di nuove cause genetiche. Nella linfoistiocitosi emofagocitica, è possibile che divenga necessaria una valutazione istopatologica dei tessuti coinvolti, anche se la valutazione iniziale del midollo osseo resta fondamentale.

Poiché l'HLH può essere rapidamente fatale senza un intervento specifico, si raccomanda di iniziare il trattamento già quando vi è un forte sospetto clinico. I trattamenti efficaci per HLH includono farmaci

diretti contro macrofagi attivati/istiociti (etoposide, steroidi, IVIgG a dosi elevate) e/o cellule T attivate (steroidi, ciclosporina A, globuline anti-timocita, 2-clorodeossadenosina, alemtuzumab) [13].

Attualmente, il trattamento definitivo per FHL si raggiunge solo con il trapianto di cellule ematopoietiche, unica procedura che ad oggi garantisce la guarigione completa dalla malattia. I tassi di sopravvivenza proiettata a cinque anni dalla diagnosi variano dal 50% al 70% [18].

Conclusioni

La sindrome emofagocitica è una condizione clinica di diagnosi complessa che richiede un trattamento precoce e rappresenta una vera sfida diagnostica e terapeutica per il pediatra. La migliore e più diffusa conoscenza della malattia può così prevenire l'elevata mortalità precoce mediante l'uso di un trattamento efficace.

Bibliografia

1. Onishi R, Namiuchi S. *Hemophagocytic syndrome in a patient with rheumatoid arthritis*. Intern Med 1994; 33: 607-611.
2. Wong KF, Hui PK, Chan JK, et al. *The acute lupus hemophagocytic syndrome*. Ann Intern Med 1991; 114: 387-390.
3. Kumakura S, Ishikura H, Munemasa S, et al. *Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis*. J Rheumatol 1997; 24: 1645-1658.
4. Morris JA, Adamson AR, Holt PJ, et al. *Still's disease and the virus-associated haemophagocytic syndrome*. Ann Rheumatol Dis 1985; 44: 349-353.
5. Yasuda S, Tsutsumi A, Nakabayashi T, et al. *Haemophagocytic syndrome in a patient with dermatomyositis*. Br J Rheumatol 1998; 37: 1357-1358.
6. Chang CS, Wang CH, Su JJ, et al. *Hemato-phagic histiocytosis: a clinicopathologic analysis of 23 cases with special reference to the association with peripheral T-cell lymphoma*. J Formos Med Assoc 1994; 93: 421-428.
7. Kadin ME, Kamoun M, Lamberg J. *Erythrophagocytic T gamma lymphoma: a clinicopathologic entity resembling malignant histiocytosis*. N Engl J Med 1981; 304: 648-653.
8. Yao M, Cheng A, Su I. *Clinicopathological spectrum of haemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma*. Br J Haematol 1994; 87: 535-543.
9. Yang CW, Pan MJ, Wu MS, et al. *Leptospirosis: an ignored cause of acute renal failure in Taiwan*. Am J Kidney Dis 1997; 30: 840-845.
10. Matzner Y, Behar A, Beer E, et al. *Systemic leishmaniasis mimicking malignant histiocytosis*. Cancer 1979; 43: 398-402.
11. Fisman DN. *Hemophagocytic syndromes and infection*. Emerg Infect Dis 2000; 6 (6): 601-608.
12. Henter JL, Horne A, Arico M, et al. *HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Pediatr Blood Cancer 2007; 48: 124-131.
13. Filipovich AH. *Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009: 127-131.
14. Malloy CA, Polinski C, Alkan S, et al. *Hemophagocytic lymphohistiocytosis presenting with non immune hydrops fetalis*. J Perinatol 2004; 24: 458-460.
15. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. *Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Science 1999; 286: 1957-1959.
16. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. *Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3)*. Cell 2003; 115: 461-473.
17. zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. *Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11*. Hum Mol Genet. 2005; 14: 827-834.
18. Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, et al. *Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis*. Br J Haematol 2005; 129: 622-630.

Difficoltà respiratoria ma non solo ... dopo ingestione di gorgonzola

Respiratory and others ... problems eating gorgonzola cheese

Parole chiave: gorgonzola, aspergillus, anafilassi

Keywords: *gorgonzola cheese, aspergillus, anaphylaxis*

Riassunto. Viene descritto il caso di una bambina che presenta una reazione anafilattica dopo ingestione di formaggio gorgonzola. La bambina ha sempre tollerato il latte vaccino. I test cutanei e in vitro risultano negativi per latte e frazioni, mentre il Prick by Prick con gorgonzola risulta positivo. Risulta anche positiva la ricerca delle immunoglobine E (IgE) sieriche per Aspergillus ed il test di provocazione orale con il formaggio gorgonzola. Reazioni allergiche a muffe presenti negli alimenti sono possibili, e l'allergologo ne deve tener conto per una corretta diagnosi.

Accettato per la pubblicazione il 26 luglio 2010.

Corrispondenza: Elio Novembre, Azienda Ospedaliero-Universitaria "A. Meyer", Viale Pieraccini 26, 50132 Firenze;
e-mail: e.novembre@meyer.it

Caso Clinico

Virginia ha 12 anni. Non ha familiarità per malattie allergiche, ha solo avuto un po' di Dermatite Atopica (DA) nel primo anno di vita, che saltuariamente si ripresenta anche ora. È localizzata alle mani, nella zona retroauricolare e al viso, e scompare con l'applicazione di crema cortisonica per 2-3 giorni. Da qualche anno presenta anche una rinite persistente, che cura con antistaminici. Recentemente (nel 2009) ha eseguito *prick test* che hanno evidenziato positività per acari e graminacee, e *patch test* risultato positivo per acari e nickel.

Circa un mese fa, subito dopo aver mangiato prosciutto crudo, crostini al gorgonzola e zucchine in un ristorante ha presentato edema marcato delle labbra, diventate tre volte le dimensioni normali, e prurito in gola con tosse e difficoltà respiratoria. Le è stata somministrata immediatamente una compressa di betametasone da 1 mg e portata subito al Pronto Soccorso dell'Ospedale Meyer, dove è stata visitata dopo circa due ore dall'inizio della reazione. Le condizioni della bambina erano

migliorate, ed è stato riscontrato solo edema delle labbra senza broncospasmo. È stata praticata ½ fiala di metilprednisolone da 20 mg in 50 ml di soluzione fisiologica e ½ fiala da 10 mg di clorfeniramina in 50 ml di soluzione fisiologica in vena e la sintomatologia si è risolta in circa 1-2 ore. È stato anche consigliato di proseguire a domicilio terapia con Corticosteroidi (CS) orali e antistaminici per tre giorni.

Dall'anamnesi è risultato che la bambina aveva mangiato altre volte il prosciutto e la zuccina, ma era la prima volta che assumeva il gorgonzola. La bambina infine aveva sempre tollerato latte e derivati di qualsiasi tipo, sia prima che dopo la reazione presentata con il gorgonzola.

La bambina ha eseguito il Prick Test (PT) per i comuni aeroallergeni e vari tipi di muffe, alimenti, maiale e zuccina, utilizzando estratti di varie società produttrici (ALK e/o Stallergenes e/o Lofarma). La valutazione è stata effettuata riportando il diametro del pomfo e quello dell'eritema.

È stato inoltre effettuato un esame microbiologico e una coltura della muffa del formaggio incriminato. La determinazione dei livelli di immunoglobine E (IgE) specifiche è stata eseguita con il CAP System (Phadia, Uppsala, Svezia). I Prick test sono risultati positivi per *Dermatophagoides pteronissinus* (4/8), cane (2/3), alternaria (4/10), cladosporio (3/4), graminacee (7/15), parietaria (4/10), artemisia (5/10). Sono stati quindi eseguiti PT per altri tipi di muffe, che hanno evidenziato sensibilizzazione a *Penicillium digitatum* (3/4) e *Penicillium expansus* (5/12). Negativi invece *Aspergillus fumigatus*, *Stemphylium botryosum*, *Rhizopus nigra*, *Botrytis cinerea*, *Mucor mucedo*, *Candida albicans*, *Epicoccum purpurascens*. Negativi i Prick tests per gli allergeni alimentari, compreso maiale e zuccina.

È stato quindi eseguito il test Prick by Prick con gorgonzola, risultato negativo per la parte del formaggio e nettamente positivo per la parte delle muffe (4/15).

È stata eseguita anche ricerca delle IgE sieriche (CAP System, Phadia) per *Penicillium notatum* (14,1 kUa/L), *Alternaria* (0,45 kUa/L) e *Cladosporium* (0,26 kUa/L). Negativa la ricerca delle IgE sieriche specifiche per latte, uovo, grano, arachide, merluzzo.

Il test di provocazione orale in cieco con formaggio contenente la muffa a dosi incrementanti (dose iniziale 100 mg) ha dato esito positivo. Dopo cinque minuti dalla ingestione di 2 grammi sono comparsi edema delle labbra, due ponfi di orticaria sul viso, prurito al collo e sul tronco. I sintomi sono scomparsi entro 30 minuti con la somministrazione di 1 mg di betametasona e 5 mg di desloratidina. L'assunzione di una equivalente quantità di formaggio non contaminato da muffe non ha prodotto alcun sintomo.

L'esame colturale per la ricerca di miceti sul campione del formaggio gorgonzola assunto dalla bambina ha permesso di evidenziare numerose colonie con caratteristiche macroscopiche e microscopiche attribuibili al *Penicillium spp* (Figura 1).

Discussione

Le muffe sono microrganismi presenti sia all'interno che all'esterno delle abitazioni e anche negli alimenti.

Ciascun individuo può essere esposto anche per periodi prolungati a tali microrganismi, dotati di elevata potenzialità allergenica. L'esposizione persistente a tali allergeni può essere, pertanto,

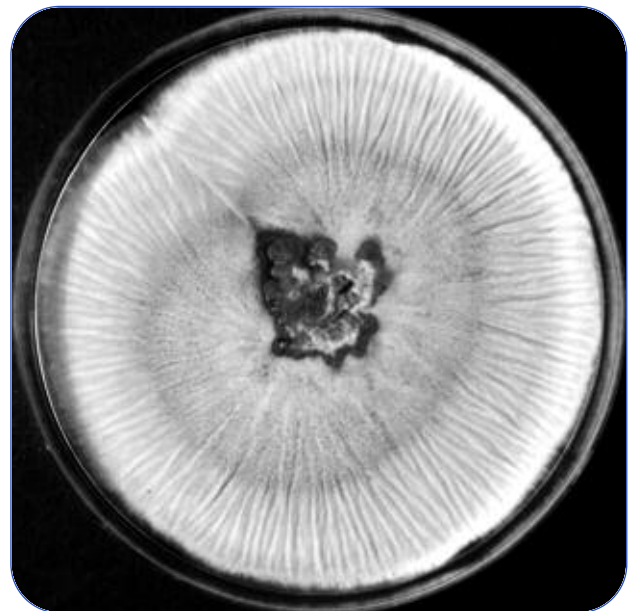


Figura 1 Coltura del formaggio in esame.

causa di sensibilizzazione in particolar modo in quei soggetti che presentano un certo grado di atopìa. Tali soggetti, in seguito ad un successivo contatto con muffe, lieviti, o funghi, possono sviluppare una reazione di ipersensibilità IgE-mediata, con sintomi respiratori (rinite, asma), cutanei (dermatite atopica) o, raramente, generalizzati (anafilassi) [1]. L'esposizione prolungata a polveri contenenti spore di funghi, tipica dei lavoratori dell'industria alimentare, può essere causa di malattie respiratorie occupazionali (rinocongiuntivite, asma, polmonite da ipersensibilità, sindrome tossica da polvere organica), che possono rappresentare un importante problema socio-economico [2].

Il contatto con l'allergene può, tuttavia, avvenire anche per ingestione diretta; è infatti una pratica comune, soprattutto nel Centro e Sud Europa, quella di aggiungere muffe, durante i processi di produzione degli alimenti, con lo scopo di migliorarne il sapore [3]. In particolare, alcuni cibi, come le salicce secche, i formaggi ed i salami, possono essere spesso contaminati con muffe del genere *Penicillium*, la cui ingestione può rappresentare un fattore scatenante una reazione allergica. In letteratura sono infatti descritti diversi casi di reazione allergica ad alimenti contaminati da funghi, in particolare salicce secche [4-5], e salse contenenti lieviti [6]. È stato anche descritto un caso di anafilassi mortale dopo ingestione di pancakes altamente contaminate da muffe per cattiva e prolungata conservazione [7].

Il gorgonzola è un tipico formaggio italiano prodotto nelle regioni del Nord Italia, di color bianco paglierino, le cui screziature verdi sono dovute al processo di erborinatura, cioè alla formazione di muffe di *Penicillium glaucum*.

Tra le specie di muffe, in grado di crescere negli ambienti umidi e di contaminare gli alimenti, quelle più frequentemente identificate sono le *Alternaria* ed il *Penicillium* [8].

In particolare, il *Penicillium* è un tipo di muffa aerea, ubiquitaria, responsabile di vari tipi di affezioni respiratorie e di rinite allergica, ad alta attività allergizzante. Questa caratteristica sembra dovuta alle piccole dimensioni delle sue spore, che possono diffondere rapidamente e giungere facilmente ai bronchioli respiratori scatenando reazioni allergiche [9]. Dati di letteratura riportano l'esistenza in natura di più di 150 diverse specie di *Penicillium*, con una maggiore frequenza per: *P. spinulosum*, *P. brevicompactum*, *P. oxalicum*, *P. chrysogenum* (*P. notatum*) e *P. citrinum*. Le diverse specie di fungo presentano differenti profili di legame alle IgE sieriche [10], ma tutte sono caratterizzate dalla presenza di un comune allergene principale, rappresentato da epitopi di peso molecolare di 33 kDa [10].

Questo dato è importante per spiegare la cross-reattività, dimostrata da Chou et al. in studi *in vitro*

[11], esistente tra i principali allergeni espressi da alcune specie di *Penicillium* e di *Aspergillus*. La frequente cross-reattività a diversi allergeni fungini è considerata infatti alla base del fenomeno di sensibilizzazione multipla ai funghi, che si può verificare in pazienti sensibilizzati a due o più specie di funghi diversi [12].

Nel nostro caso la paziente ha presentato una reazione allergica di tipo anafilattico alla ingestione di gorgonzola, un tipico formaggio italiano contenente notevoli quantità di funghi *Penicillium*. La natura IgE-mediata della reazione verso il *Penicillium* è stata confermata con i test cutanei, con i test *in vitro*, e con il test di provocazione. La presenza di muffe appartenenti alla specie *Penicillium* è stata dimostrata nel formaggio in causa con l'esame colturale e microscopico.

La paziente è stata avvisata della sua allergia ed è stato consigliato di evitare di assumere tutti i cibi comunemente contaminati con muffe come formaggi del tipo gorgonzola, Camembert o Roquefort, salami e salsicce.

In conclusione, esiste la possibilità, ancorché rara, di reazioni anafilattiche dovute alla presenza di funghi negli alimenti, e di questo l'allergologo deve tener conto nella pratica clinica per poter diagnosticare i casi sospetti e trattarli adeguatamente.

Bibliografia

1. Torricelli R, Johansson SG, Wüthrich B. *Ingestive and inhalative allergy to the mushroom Boletus edulis*. Allergy 1997; 52: 747-751.
2. Rouzaud P, Soulat JM, Trela C, et al. *Symptoms and serum precipitins in workers exposed to dry sausage mould: consequences of exposure to sausage mould*. Int Arch Occup Environ Health 2001; 74: 371-374.
3. Sørensen LM, Jacobsen T, Nielsen PV, et al. *Mycobiota in the processing areas of two different meat products*. Int J Food Microbiol 2008 10; 124: 58-64.
4. Morisset M, Parisot L, Kanny G, et al. *Food allergy to moulds: two cases observed after dry fermented sausage ingestion*. Allergy 2003; 58: 1203-1204.
5. Bobolea I, Barranco P, Jurado-Palomo J, et al. *Allergy to dry fermented sausage*. J Invest Allergol Clin Immunol 2009; 19: 324-325.
6. Airola K, Petman L, Mäkinen-Kiljunen S. *Clustered sensitivity to fungi: anaphylactic reactions caused by ingestive allergy to yeasts*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97: 294-297.
7. Bennett AT, Collins KA. *An unusual case of anaphylaxis. Mold in pancake mix*. Am J Forensic Med Pathol 2001; 22: 292-295.
8. Licorish K, Novey HS, Kozak P, et al. *Role of Alternaria and Penicillium spores in the pathogenesis of asthma*. J Allergy Clin Immunol 1985; 76: 819-825.
9. Al-Doory Y, Domson JF. *Mould Allergy*. Philadelphia (PA): Lea & Febiger; 1984: 27-40, 66-103.
10. Shen HD, Lin WL, Tsai JJ, et al. *Allergenic components in three different species of Penicillium: crossreactivity among major allergens*. Clin Exp Allergy 1996; 26: 444-451.
11. Chou H, Lai HY, Tam MF, et al. *cDNA cloning, biological and immunological characterization of the alkaline serine protease major allergen from Penicillium chrysogenum*. Int Arch Allergy Immunol 2002; 127: 15-26.
12. Mari A, Schneider P, Wally V, et al. *Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts*. Clin Exp Allergy 2003; 33: 1429-1438.

Congressi

Congresses

OTTOBRE 2010

66° Congresso Nazionale SIP "I bambini ci guardano"

Roma 20-23 ottobre 2010
Segreteria organizzativa:
iDea congress srl - Roma
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682
E-mail info@ideacpa.com

XI Congresso Nazionale della Pneumologia - UIP

Milano 20-23 ottobre 2010
Segreteria organizzativa:
AIM Group - AIM Congress Srl - Milano
Tel. 02.56601.1
Fax 02.56609045
E-mail uip2010@aimgroup.it

Novità in tema di Pneumologia ed Allergologia pediatrica

Genova 29-30 ottobre 2010
Segreteria organizzativa:
iDea congress srl - Roma
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682
E-mail info@ideacpa.com

NOVEMBRE 2010

European course 2010 Paediatric Chest & Heart

Firenze 3-5 novembre 2010
Segreteria organizzativa:
AIM Group - AIM Congress Srl - Milano
Tel. 02.56601.1
Fax 02.56609045
E-mail ecpr.2010@aimgroup.eu

Diagnosi differenziale della dispnea: il ruolo del cardiologo e dello pneumologo

Torgiano (PG) 5-6 novembre 2010
Segreteria organizzativa:
Collage Congressi di Collage Turismo srl
Tel. 091.6818545
Fax 091.9889354
E-mail info@collagecongressi.it

Highlights in allergy and respiratory diseases

Genova 18-20 novembre 2010
Segreteria organizzativa:
iDea congress srl - Roma
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682
E-mail info@ideacpa.com

Congresso Intensivologia Respiratoria

Sestri Levante 26-27 novembre 2010
Segreteria organizzativa:
ASL 4 Settore Aggiornamento e Formazione
Tel. 0185.329312
Fax 0185.329384
E-mail formazione@asl4.liguria.it

DICEMBRE 2010

Convegno sulla Pneumologia interventistica

Torino 2 dicembre 2010
Segreteria organizzativa:
AIPO Ricerche s.r.l.
Tel. 02.36590350
Fax 02.36590360
E-mail segreteria@aiporicerche.it

**Il pediatra ospedaliero e il bambino con
patologia grave: l'insufficienza respiratoria
in età pediatrica - III° corso residenziale**

Roma 2-3 dicembre 2010

Segreteria organizzativa:

Center Comunicazione e congressi - Napoli

Tel. 081.19578490

Fax 081.19578071

E-mail info@centercongressi.it

**Thesis 2010, Percorsi interattivi
e formativi pediatrici**

Napoli 16-18 dicembre 2010

Segreteria organizzativa:

iDea congress srl - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

Tecnologia per il pediatra: cosa c'è di nuovo

La funzionalità respiratoria:
Spirometria e Resistenze alla portata di tutti?

- 1** *Respiratory function: Spirometry and Respiratory Resistances for every paediatrician?*
E. Lombardi, et al.

Gli apparecchi per nebulizzazione: tutti uguali?

- 2** *Choosing a nebulizer: all the same?*
A. Kantar, M. Miraglia del Giudice, et al.

I distanziatori: uno vale l'altro?

- 3** *The spacers: which to choose?*
A. Capristo, et al.

Un saturimetro sempre in borsa: quale e perché?

- 4** *An oximeter always in the bag: which and why?*
E. Bignamini, R. Cutrera, et al.

Monitorare il wheezing?

- 5** *Monitoring the wheezing: a respiratory "Holter"?*
D. Peroni, et al.

È possibile misurare l'infiammazione bronchiale
(l'ossido di azoto in Ambulatorio?)

- 6** *Measuring the bronchial inflammation in asthma clinic?*
A. Turchetta, F.P. Rossi, et al.

Un respiro... bollente (la temperatura nell'aria esalata)

- 7** *An "hot"... breath (the temperature of exhaled air)*
G. Piacentini, et al.