

# INDICE

## Editoriale

---

### Un tredicenne con “asma grave” e una curva flusso-volume caratteristica

---

Massimo Pifferi, Maria Elisa Di Cicco, Serena Gracci, Isabella Spadoni, Davide Caramella, Paolo Bonazza, Diego Peroni

### La bambina che “dimentica” di respirare: pensa alla Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita (CCHS)

---

Annalisa Allegorico, Nicola Ullmann, Maria Giovanna Paglietti, Federica Porcaro, Claudio Cherchi, Renato Cutrera

### Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) in età pediatrica: ipertrofia adeno-tonsillare ma non solo

---

Luana Nosetti, Letizia Angela Fumagalli, Annalisa Bosco, Alessandra Cristina Niespolo, Marco Zaffanello, Massimo Agosti

### Quando Policitemia e Dispnea da sforzo non sono asma

---

Eleonora Rotondo, Laura Sgrazutti, Marina Attanasi, Marianna Immacolata Petrosino, Francesco Chiarelli, Sabrina Di Pillo

### Emosiderosi polmonare idiopatica (iph) in età pediatrica: una diagnosi spesso insidiosa

---

Mara Lelii, Barbara Madini, Carmela Pensabene, Laura Senatore, Giovanna Chidini, Raffaella Pinzani, Maria Francesca Patria

### Un caso di polmonite “complicata”

---

Francesca Patanè, Giulia Salomone, Giulia Pecora, Bruna Scalia, Maria Papale, Sara Manti, Giuseppe Fabio Parisi, Salvatore Leonardi

### Tosse cronica: un sintomo comune che può nascondere una patologia rara

---

Francesca Diana Vincenzo D'Alessandro, Gaetano Palma, Giuseppe Comentale, Leonardo Radice, Melissa Borrelli, Francesca Santamaria

### Cisti polmonari: “la lunga marcia”

---

Andrea Farolfi, Giulia Cammi, Giovanna Riccipetioni, Steven Rothemberg, Sara Costanzo, Nadia Puma, Salvatore Zirpoli, Gian Vincenzo Zuccotti

# Pneumologia Pediatria

Volume 19, n. 75 - settembre 2019

## Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

## Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Nicola Ullmann (Roma)

## Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

## Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

## Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell' Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.giannineditore.it

## Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

## Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA

Napoli

© Copyright 2019 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di novembre 2019

**Un caso di tubercolosi disseminata con malnutrizione e ascite in una bambina di 2 anni: considerazioni cliniche e diagnostiche**

---

Francesco Miconi, Federica Celi, Susanna Esposito

48

**La clinica non mente**

---

Sonia Bianchini, Susanna Esposito

52

## Informazioni per gli autori e norme per la preparazione per gli articoli

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, 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 EDITORIALI GENERALI

Il **testo** in lingua italiana, deve essere materialmente digitato col programma Microsoft Word® 2004 e successivi (per Mac OS X e Windows) e corredato di:

- (1) nome, cognome e affiliazione degli Autori, evidenziando per ciascun autore l'affiliazione in apice con numeri cardinali;
- (2) titolo del lavoro in italiano va scritto in grassetto, quello in inglese in corsivo grassetto;
- (3) Il riassunto va scritto in italiano e in inglese, così come le parole chiave (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare i 1700 caratteri ciascuno, comprendendo in esse anche le parole chiave);
- (4) nome, cognome, ed e-mail dell'Autore referente per la corrispondenza;
- (5) bibliografia completa con voci numerate progressivamente con richiami univoci nel testo tra parentesi tonde;
- (6) Le tabelle e le figure integrate da didascalie e legende vanno numerate ed indicate nel testo progressivamente.

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

Le quantità editoriali devono essere le seguenti:

ARTICOLO	CASO CLINICO
Al massimo 20.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle	Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle
Al massimo 4 figure o tabelle	Al massimo 4 figure o tabelle
Al massimo 23 referenze bibliografiche	Al massimo 15 referenze bibliografiche

Le tabelle devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme).

Le figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: .tif, .jpg e .eps e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi) oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator®.

Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Microsoft PowerPoint® e da Microsoft Word®. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini generate da CorelDRAW®.

Le dimensioni massime da rispettare per tabelle e figure sono:

Centimetri 8X6; Centimetri 8X11,5 (in verticale); Centimetri 16X11,5 (in orizzontale)

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

La bibliografia va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri cardinali tra parentesi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti; se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al."

Esempi di come citare la bibliografia:

#### ARTICOLI E RIVISTE

1) 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

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

#### CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

3) 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 grant o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in "Scienze" (1954; 120: 1078). I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

I Lavori vanno inviati a:

Center Comunicazione e congressi all'indirizzo

**email:** redazionePP\_SIMRI@centercongressi.com.

### QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI:

Dott.ssa Francesca Santamaria

**e-mail:** santamar@unina.it

### 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 pubblicata sul sito della società [www.simri.it](http://www.simri.it), ed è disponibile online solo per i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili.

Per i non soci i prezzi di abbonamento annuo per poter accedere alla rivista sono i seguenti: Italia ed Estero: €72,00; singolo fascicolo: €20,00.

## Editoriale

---

La Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili si occupa, come ben sapete, di aspetti comuni e meno comuni della Pneumologia Pediatrica. Talvolta, nel nostro lavoro, siamo chiamati a gestire casi complessi, con presentazione di sintomi atipici e quindi non semplici da inquadrare stando alle abituali conoscenze. Sono queste le evenienze in cui è importante gestire il paziente utilizzando risorse anche non esclusivamente pediatriche, ad esempio chiedendo agli specialisti in altre branche di eseguire le indagini del caso e di darci, alla fine, il loro parere.

In questo numero della rivista abbiamo chiesto a diversi colleghi di portare all'attenzione di noi tutti casi "pneumologici" di difficile gestione, per i quali hanno incontrato difficoltà nel trovare la via giusta per la diagnosi definitiva ed il trattamento specifico.

Siamo convinti che l'esperienza degli altri debba essere portata all'attenzione generale: a tutti è utile sapere come si tratta un asmatico con sintomi più gravi del comune o come si è diagnosticata una malformazione delle vie aeree o dei vasi che, comprimendo le strutture intra o extra-toraciche, possono giustificare sintomi comuni, come la tosse ricorrente. È come chiedere un secondo parere sul caso che semmai da tanto non riusciamo a inquadrare, forse da soli non ci siamo riusciti, ed allora ben venga l'esperienza degli altri che, come vedrete, hanno spesso risolto il dilemma ricorrendo alla gestione multidisciplinare sempre più necessaria nella pratica clinica quotidiana.

Buona lettura a tutti!

Francesca Santamaria  
*santamar@unina.it*

# Un tredicenne con “asma grave” e una curva flusso-volume caratteristica

*A 13-year-old boy with “severe asthma” and pathognomonic flow-volume curve*

**Massimo Pifferi<sup>1</sup>, Maria Elisa Di Cicco<sup>1</sup>, Serena Gracci<sup>1</sup>, Isabella Spadoni<sup>2</sup>, Davide Caramella<sup>3</sup>, Paolo Bonazza<sup>4</sup>, Diego Peroni<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Sezione di Pneumologia ed Allergologia Pediatrica, U.O. di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

<sup>2</sup> Unità di Cardiologia Congenita Pediatrica e Adulta, Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio”, Massa

<sup>3</sup>Dipartimento di Radiologia Diagnostica ed Interventistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

<sup>4</sup>Pediatra di libera scelta, Grosseto

**Corrispondenza:** Massimo Pifferi **e-mail:** m.pifferi@med.unipi.it

**Riassunto:** L’arco aortico destroposto rappresenta una anomalia congenita rara dell’aorta che, nel 50% dei casi, si associa alla presenza di un’arteria succlavia sinistra aberrante che origina da un aneurisma dell’aorta discendente, noto come diverticolo di Kommerell (KD), dando vita a un anello vascolare incompleto che può provocare una compressione della trachea e dell’esofago, con conseguente comparsa di tosse, dispnea e/o disfagia. Ancor più raramente il KD non si associa all’arteria succlavia aberrante e può costituire un rilievo casuale nel corso di accertamenti eseguiti per altri motivi. Tuttavia, la presenza di un KD è una condizione da non sottovalutare a causa dell’alta mortalità legata alla sua dissezione o rottura in età adulta.

Descriviamo il caso di un tredicenne con arco aortico destroposto e KD isolato, con morfologia della curva flusso-volume patognomonica, trattato per molti anni per asma grave.

**Parole chiave:** diverticolo di Kommerell, arco aortico destroposto, anelli vascolari, asma, bambini.

**Summary:** Right-sided aortic arch is a rare congenital abnormality of the aorta which, in 50% of the cases, is associated with an aberrant left subclavian artery arising from the descendent part of the aorta with an aneurysmatic origin, known as Kommerell’s diverticulum (KD), resulting in a partial vascular ring which may lead to symptomatic compression of the trachea and esophagus. Even more rarely KD doesn’t give rise to an aberrant subclavian artery and can be an incidental finding; nevertheless, KD is a relevant condition because of the high mortality rate associated with its dissection or rupture in adulthood. We describe the case of a 13-year-old boy with right-sided aorta compressing the trachea and an isolated KD, with pathognomonic morphology of the flow-volume curve, who had been previously diagnosed and treated for severe asthma.

**Keywords:** Kommerell’s diverticulum, right-sided aortic arch, vascular rings, asthma, children.

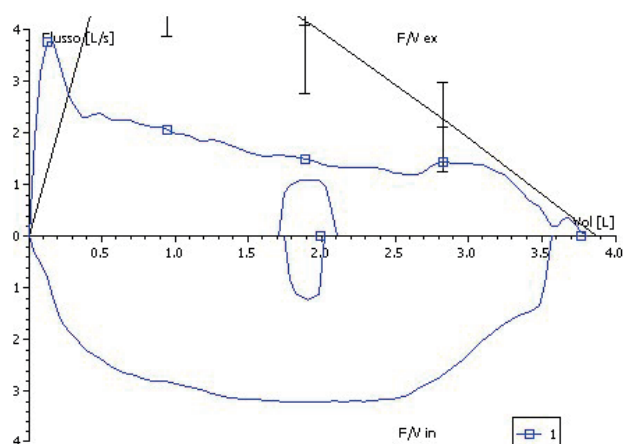
## INTRODUZIONE

L’asma bronchiale è la malattia cronica più frequente dell’età pediatrica, interessando circa un bambino su 10 nei Paesi occidentali e il 5-20% dei bambini in età scolare in Europa (1). Si tratta di una condizione caratterizzata da sintomatologia respiratoria variabile per intensità e caratteristiche, oggi ben controllabile con farmaci per via inalatoria nella stragrande maggioranza dei casi. I pazienti affetti dalla cosiddetta asma grave, scarsamente responsiva alle terapie, sono molto rari e, spesso, questa etichetta viene assegnata a pazienti affetti da altre condizioni che entrano in diagnosi differenziale con l’asma, come le malformazioni congenite. Tra queste ultime, l’arco aortico destroposto rappresenta una rara anomalia dell’aorta che, nella metà dei casi, si associa alla presenza di un’arteria succlavia sinistra aberrante che origina da un aneurisma dell’aorta discendente, noto come diverticolo di Kommerell (KD). La presenza di queste strutture determina un anello vascolare incompleto che può comprimere trachea ed esofago, provocando tosse, dispnea e/o disfagia. Talora il KD viene rilevato in maniera casuale nel corso di accertamenti eseguiti per altri motivi e non si associa ad arteria succlavia aberrante. Tuttavia, si tratta di una condizione potenzialmente grave a causa dell’elevata mortalità legata alla sua dissezione o rottura in età adulta (2, 3). Descriviamo il caso di un tredicenne con arco aortico destroposto e KD isolato, con morfologia della curva flusso-volume patognomonica, trattato per molti anni per asma grave.



## CASE REPORT

Un ragazzo di 13 anni viene inviato alla nostra attenzione per eseguire accertamenti in merito a una storia clinica di asma bronchiale ritenuta grave presso un altro centro a causa della scarsa risposta clinica e spirometrica a numerosi trattamenti per via inalatoria e per via generale. In particolare, la sintomatologia respiratoria è iniziata quando il bambino aveva circa 3 anni, con episodi ricorrenti di tosse di alta tonalità, prevalentemente notturna, soprattutto nella stagione autunnale e invernale, ritenuta espressione di laringotracheite. Per tale motivo è stato sottoposto ad un trattamento continuativo con montelukast, con riduzione nella frequenza degli episodi acuti. Tuttavia, a partire dall'età di circa 4 anni, il bambino ha iniziato a manifestare episodi ricorrenti di *wheezing* in assenza di febbre (circa 4-5 all'anno) e lieve dispnea durante l'attività fisica prolungata, scarsamente responsivi a trattamenti prolungati con corticosteroidi inalatori. Pertanto, quando aveva circa 6 anni, sono stati eseguiti alcuni accertamenti, tra cui il test del sudore, l'elettrocardiogramma, l'ecocardiografia e le indagini immunologiche, risultati nella norma. I prick test, invece, hanno messo in evidenza una sensibilizzazione per gli acari maggiori e la spirometria, ripetuta più volte, ha mostrato una marcata riduzione dei parametri ventilatori con morfologia "appiattita" della porzione espiratoria della curva flusso-volume, non reversibile con la somministrazione di salbutamolo. È stata, allora, posta diagnosi di asma bronchiale allergico ed incrementato il dosaggio dei corticosteroidi, senza peraltro ottenere alcun miglioramento clinico e strumentale. Negli anni successivi il ragazzo ha continuato a presentare episodi ricorrenti di tosse con le stesse caratteristiche, di dispnea soprattutto nel corso dell'attività fisica e di infezioni a carico delle vie aeree superiori. Un mese prima della nostra osservazione è stata eseguita una tomografia computerizzata (TC) del torace presso un altro centro, che è stata ritenuta normale per l'assenza di segni di interessamento del parenchima polmonare. Al momento della nostra osservazione il ragazzo si presentava in buone condizioni generali e non riferiva alcun sintomo. L'esame obiettivo è risultato normale, mentre la spirometria ha confermato la morfologia già descritta precedentemente, con grave riduzione di tutti i parametri ventilatori ( $FEV_1$  61.9% pred; PEF 56.8% pred; FVC 97.4% pred;  $MMEF_{75/25}$  40.1% pred;  $FEV_1/FVC$  62.9%) (figura 1).



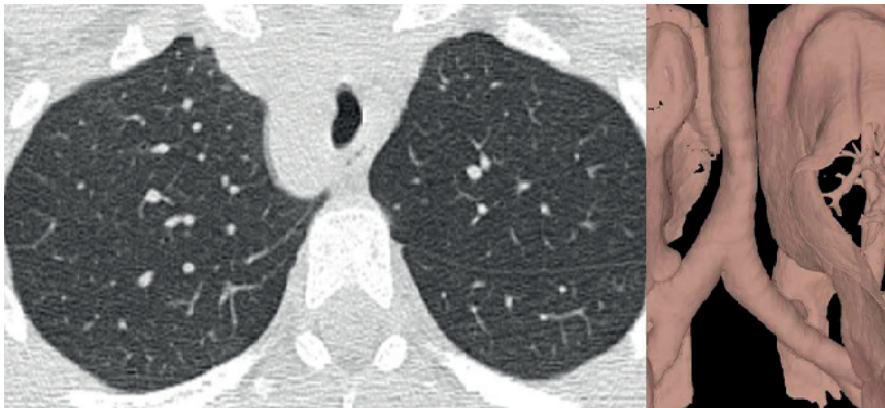
**Fig. 1:** Morfologia della curva flusso-volume.



**Fig. 2:** Visualizzazione endoscopica della massa pulsante a livello tracheale.

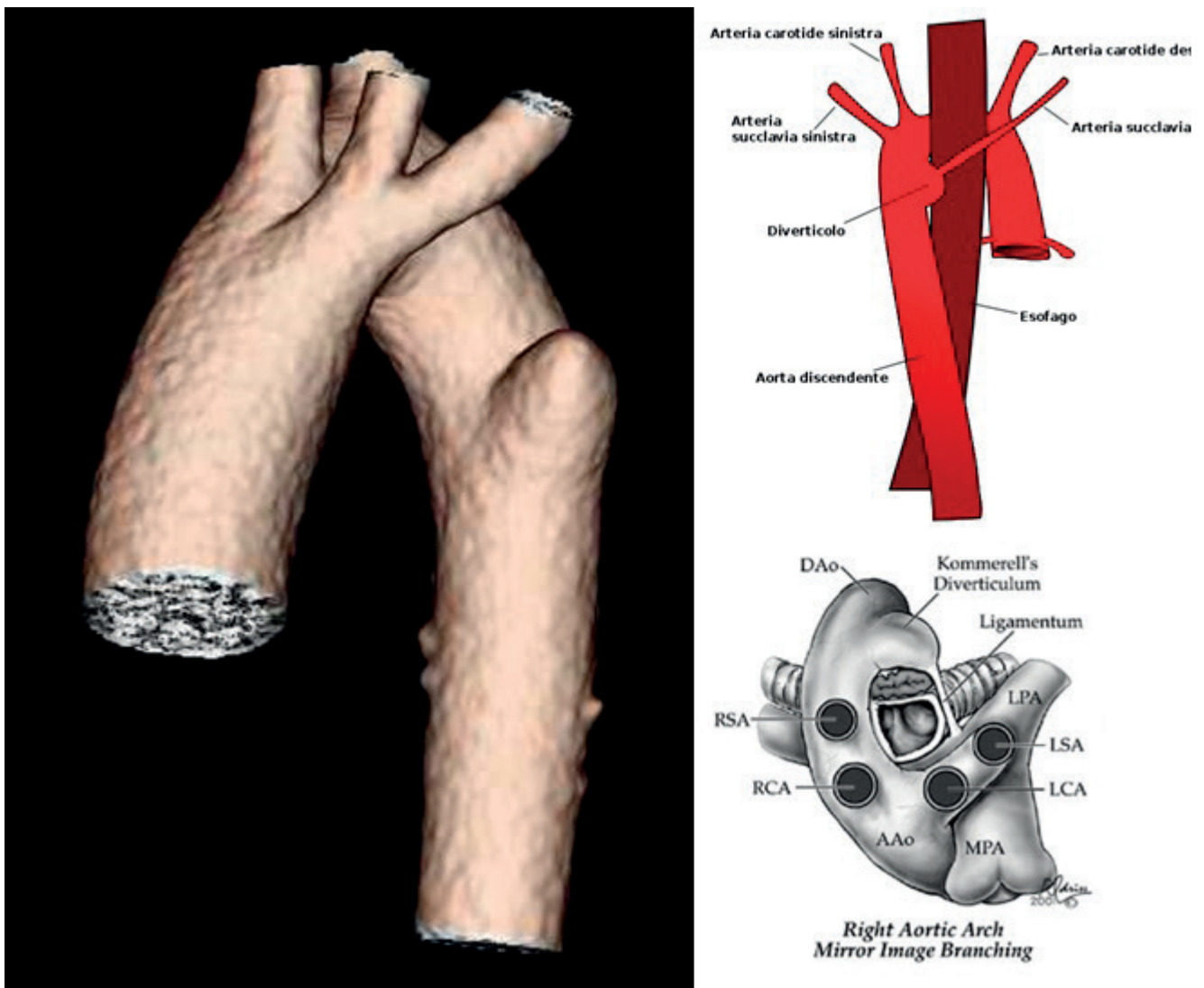
Il rapporto  $MEF_{50}/MIF_{50}$  è risultato  $<0.5$ , suggerendo la presenza di una ostruzione intratoracica. Abbiamo pertanto eseguito una broncoscopia, che ha messo in evidenza la presenza di una compressione estrinseca a livello della parete antero-laterale della trachea, rappresentata da una piccola massa pulsante e protrudente (8 cm sotto le corde vocali e 2.5 cm sopra la carena) e un piccolo bronco accessorio a fondo cieco a livello della parete laterale del bronco principale di sinistra, 2.5 cm sotto alla carena (figura 2).

Sono state quindi rivalutate le immagini della TC del torace ed è stata identificata la presenza di una lieve compressione tracheale in inspirazione legata alla destro-posizione dell'arco aortico, non descritta precedentemente, ma ben visibile nelle ricostruzioni tridimensionali (figura 3).



**Fig. 3:** Compressione tracheale legata alla destro-posizione dell'arco aortico evidenziata alla TC e ad una successiva ricostruzione in 3D.

La successiva angio-TC ha permesso una migliore definizione della alterazione vascolare, dimostrando la presenza di un KD isolato a livello dell'aorta discendente (diametro massimo, 32 mm) e una disposizione a specchio dei rami dell'arco aortico, che dava origine ad un tronco brachiocefalico a sinistra, a una arteria carotide destra e a una arteria succlavia destra (figura 4).



**Fig. 4:** Diverticolo di Kommerel a livello dell'aorta discendente con disposizione a specchio dei rami dell'arco aortico alla ricostruzione angio-TC e rappresentazione schematica delle alterazioni.

Abbiamo quindi confermato il sospetto di anello vascolare incompleto, con modesta compressione tracheale. La valutazione cardiocirurgica, considerando le dimensioni del KD e l'assenza di compressioni significative a carico delle strutture mediastiniche, ha raccomandato esclusivamente uno stretto *follow-up*, riservando la possibilità di interventi chirurgici sulla base dell'evoluzione clinica negli anni successivi.

Tutti i farmaci antiasmatici sono stati sospesi.

## DISCUSSIONE

L'arco aortico destroposto è stato descritto per la prima volta da Fioratti e Aglietti nel 1763 (citato in 2).

Si tratta di una variante anatomica congenita rara, che si verifica nello 0.05% - 0.1% della popolazione normale, sebbene sia difficile stabilirne l'esatta prevalenza perché si tratta di una condizione potenzialmente del tutto asintomatica (2, 3). Tale malformazione si associa, nella metà dei casi, alla presenza di una arteria succlavia sinistra aberrante che origina dalla porzione discendente dell'aorta (4). All'origine dell'arteria aberrante può essere presente una dilatazione aneurismatica della parete della aorta, nota come diverticolo di Kommerell, dal nome del radiologo tedesco Burckhard Friedrich Kommerell, che lo descrisse per la prima volta nel 1936 in un paziente con arco aortico sinistroposto e arteria succlavia destra aberrante (5). Raramente, il KD rappresenta una anomalia isolata, non dando origine ad alcuna arteria succlavia aberrante (6). Queste anomalie si realizzano nel corso dell'angiogenesi dell'aorta e dei suoi rami, tra la 4<sup>a</sup> e la 7<sup>a</sup> settimana di gestazione. L'arco aortico destroposto è infatti legato alla persistenza del quarto arco aortico dorsale destro e all'involuzione del sinistro, mentre il diverticolo di Kommerell è un residuo embrionale del quarto arco aortico (3). La classificazione più utilizzata per gli archi aortici destroposti è quella di *Edwards*, che ne include tre tipi: tipo 1 (59% dei casi), con immagine a specchio dell'origine dei rami dell'arco dell'aorta; tipo 2 (39.5%) con arteria succlavia sinistra aberrante; tipo 3 (0.8%) con arteria succlavia isolata connessa all'arteria polmonare attraverso il dotto arterioso (7). È inoltre disponibile la classificazione di *Salomonowitz* dei diverticoli dell'aorta, che include: 1) diverticolo aortico a livello di un arco aortico sinistro posto con arteria succlavia destra aberrante (il primo caso descritto da Kommerell), 2) diverticolo aortico a livello di un arco aortico destroposto con arteria succlavia sinistra aberrante (diverticolo di Kommerell in senso lato) e 3) diverticolo aortico a livello della giunzione aorto-duttale (non considerato KD in senso stretto). I casi di KD privi di arteria succlavia aberrante vengono oggi considerati diverticoli di tipo 3 di Salomonowitz (6,8). L'arco aortico destroposto isolato e il KD isolato sono spesso del tutto asintomatici nei bambini, a meno che non si associno ad anomalie cardiache congenite o alla compressione di strutture mediastiniche, come la trachea o l'esofago (9), diretta o legata alla presenza di anelli vascolari parziali o completi (10). In questi casi, i bambini, in cui manca la rigidità della trachea, possono presentare tosse e dispnea, ma anche *wheezing*, stridore, infezioni tracheobronchiali ricorrenti e disfagia e possono essere erroneamente diagnosticati e trattati come asmatici, anche per molti anni, come nel caso presentato (9). Infatti, nel nostro caso, la compressione tracheale, sebbene modesta, determinava la comparsa di difficoltà respiratoria sia durante l'attività fisica, sia nel corso di episodi infettivi. In una recente revisione della letteratura sono stati raccolti 212 casi di KD, di cui il 30% sotto ai 20 anni, mettendo in evidenza che i sintomi più comunemente riportati sono la disfagia (34%), la dispnea (25%), il dolore toracico (16%), la tosse (8%), il dolore dorsale (6%) e la *claudicatio* a carico degli arti superiori (3).

La storia naturale del KD non è nota a causa della sua rarità, ma si ritiene che possa progressivamente dilatarsi, fino a diventare aneurismatico, e in ogni caso complicarsi con una dissezione o una rottura in età adulta in una percentuale che va dallo 0 al 50% dei soggetti, a seconda delle casistiche (3, 2). La rottura del KD può essere fatale fino al 50% dei casi (11). Inoltre, un KD può manifestarsi con sincope e sindrome da furto della succlavia sinistra (12). Anche se la



radiografia del torace, lo studio del transito esofageo con contrasto e la broncoscopia possono essere utili per porre il sospetto, la conferma diagnostica può essere ottenuta solo mediante TC o risonanza magnetica (12). In particolare, l'angio-TC è attualmente il *gold standard* per descrivere l'anatomia vascolare nel dettaglio e, di conseguenza, guidare l'approccio chirurgico. Inoltre, l'ecocardiografia permette di identificare ogni difetto cardiaco associato. Per quanto concerne il trattamento, dal momento che si tratta di condizioni rare, non esiste un consenso internazionale. L'intervento chirurgico è ovviamente indicato nel caso in cui la sintomatologia legata alla compressione esofagea o tracheale sia importante. Alcuni autori, comunque, sostengono che tutti i casi di KD, anche se asintomatici, dovrebbero essere inviati al chirurgo per la resezione, indipendentemente dalle dimensioni e dalla sintomatologia associata, per impedirne l'evoluzione verso la rottura. Altri suggeriscono invece l'intervento nei diverticoli sintomatici più grandi di 5 cm, con diametro misurato dal margine più vicino alla trachea fino alla parete opposta dell'aorta discendente (13). Cinà et al. suggeriscono invece l'approccio aggressivo per gli aneurismi di diametro >3 cm misurato a livello dell'orifizio in pazienti a basso rischio (2). Quando è presente una succlavia sinistra aberrante viene suggerita la sua ricostruzione in tutti i pazienti (per prevenire la claudicatio delle braccia nei giovani e la sindrome da furto della succlavia nei più anziani). Molte diverse metodiche chirurgiche sono state tentate in questi casi, dalla semplice resezione del diverticolo alla sostituzione totale dell'arco aortico, dai trattamenti endoscopici a quelli *open*, ma un approccio *standard* condiviso non è ad oggi ancora disponibile (14).

Nel nostro caso la compressione della trachea dovuta alla destroposizione dell'arco aortico è stata sospettata sulla base dell'aspetto tipico della curva flusso volume, evidenziando l'importanza di una rivalutazione diagnostica accurata nei pazienti apparentemente affetti da asma grave (15), insieme alla necessità della valutazione broncoscopica e della TC del torace quando si sospetti una compressione intratoracica. La diagnosi precoce di una compressione estrinseca delle vie aeree è importante per evitare trattamenti antiasmatici inutili, mentre quella di KD è fondamentale per iniziare un *follow-up* stretto, allo scopo di monitorare i pazienti per intervenire tempestivamente in caso di rischio di dissezione o rottura del diverticolo.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Anderson HR, Gupta R, Kapetanakis V, et al. *International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children*. Int J Epidemiol 2008; 37: 573-582.
- (2) Cinà CS, Althani H, Pasenau J, et al. *Kommerell's diverticulum and right-sided aortic arch: a cohort study and review of the literature*. J Vasc Surg 2004; 39: 131-139.
- (3) Tanaka A, Milner R, Ota T. *Kommerell's diverticulum in the current era: a comprehensive review*. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2015; 63: 245-259.
- (4) Hastreiter AR, D'Cruz IA, Cantez T. *Right-sided aorta. Part1: Occurring of right aortic arch in various types of congenital heart disease*. Br Heart J 1966; 28: 722-725.
- (5) Kommerell B. *Compression of esophagus by an aberrant right subclavian artery (Arteria lusoria)*. Fortschr Geb Roentgenstrahlen 1936; 54: 590-595.
- (6) Grollman JH Jr, Harris CH, Hamilton LC. *Congenital diverticula of the aortic arch*. N Engl J Med 1967; 276: 1178-1182.
- (7) Edwards JE. *Anomalies of the derivatives of the aortic arch system*. Med Clin N Am 1948; 32: 925-948.
- (8) Salomonowitz E, Edwards JE, Hunter DW, et al. *The three types of aortic diverticula*. AJR Am J Roentgenol 1984;142:673-679.
- (9) Morel V, Corbineau H, Lecoz A, et al. *Two cases of asthma revealing a diverticulum of Kommerell*. Respiration 2002; 69: 456-460.

- (10) Woods RK, Sharp RJ, Holcomb III GW, et al. *Vascular anomalies and tracheoesophageal compression: a single institution's 25-year experience*. Ann Thorac Surg 2001; 72: 434-439.
- (11) Fisher RG, Whigham CJ, Trinh C. *Diverticula of Kommerell and aberrant subclavian arteries complicated by aneurysms*. Cardiovasc Intervent Radiol 2005; 28: 553-556.
- (12) Yang MH, Weng ZC, Weng YG, et al. *A right-sided aortic arch with Kommerell's diverticulum of the aberrant left subclavian artery presenting with syncope*. J Chin Med Assoc 2009; 72: 275-277.
- (13) Ota T, Okada K, Takanashi S, et al. *Surgical treatment for Kommerell's diverticulum*. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 574-578.
- (14) Chaikof EL, Mutrie C, Kasirajan K, et al. *Endovascular repair for diverse pathologies of the thoracic aorta: An initial decade of experience*. J Am Coll Surg 2009; 208: 802-816.
- (15) Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. Eur Respir J 2014; 43: 343-373.

# La bambina che “dimentica” di respirare: pensa alla Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita (CCHS)

*The child who “forgets” to breathe: think about Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS)*

---

**Annalisa Allegorico<sup>1</sup>, Maria Giovanna Paglietti<sup>2</sup>, Nicola Ullmann<sup>2</sup>, Federica Porcaro<sup>2</sup>, Claudio Cherchi<sup>2</sup>, Renato Cutrera<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

<sup>2</sup> U.O.C. Broncopneumologia, Area Semintensiva Pediatrica Respiratoria, Medicina del Sonno e Ventilazione a Lungo Termine, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-IRCCS, Roma

**Corrispondenza:** Nicola Ullmann **e-mail:** nicola.ullmann@opbg.net

**Riassunto:** La sindrome da ipoventilazione centrale congenita è un raro disordine genetico del sistema nervoso autonomo, caratterizzato da ipoventilazione alveolare. I pazienti affetti sono incapaci di percepire l'ipercapnia e rispondere ad essa con il fisiologico aumento della ventilazione, soprattutto durante il sonno. La diagnosi è confermata dall'identificazione di mutazioni a carico del gene *PHOX2B*. Circa il 90% dei pazienti presenta una mutazione in eterozigosi del gene *PHOX2B* caratterizzata dall'espansione di polialanina (PARM). Nel restante 10% dei casi, la mutazione si caratterizza per inserzioni o delezioni di un nucleotide nell'esone 3 di *PHOX2B*, ovvero per mutazioni *frameshift*, nonsense e missenso degli esoni 1 e 2 [mutazioni non-PARM (NPARM)]. La severità del fenotipo clinico è direttamente correlata al numero di espansioni di polialanina, oltre che dalle mutazioni tipo NPARM.

**Parole chiave:** sindrome da ipoventilazione centrale congenita, *PHOX2B*, ventilazione non invasiva, mutazione genica.

**Summary:** Congenital central hypoventilation syndrome is a rare genetic disorder of the autonomic nervous system, characterized by alveolar hypoventilation. Affected patients are unable to perceive and respond to hypercarbia with increased ventilation, especially during sleep. Diagnosis is confirmed by the identification of mutations affecting *PHOX2B* gene. About 90% of patients have a heterozygous mutation of the *PHOX2B* gene characterized by polyalanine expansion (PARM). In the remaining 10% of cases, the mutation is characterized by insertions or deletions of a nucleotide in exon 3 of *PHOX2B*, or by frameshift, nonsense or missense mutations of exons 1 and 2 [non-PARM mutations (NPARM)]. Severity of the clinical phenotype is directly related to the number of polyalanine expansions, as well as to NPARM-like mutations.

**Keywords:** Congenital central hypoventilation syndrome, *PHOX2B*, non-invasive ventilation, gene mutation.

---

## CASO CLINICO

N. giungeva all'età di 8 mesi presso il dipartimento di emergenza e accettazione del nostro ospedale per il riscontro di episodi di apnea associati a desaturazione e cianosi, che si risolvevano spontaneamente al risveglio. Alla raccolta anamnestica emergeva una storia di sofferenza perinatale e *distress* respiratorio, con necessità di intubazione oro-tracheale e ventilazione meccanica nei successivi 15 giorni di vita. Per la comparsa di episodi di apnea e cianosi, venivano eseguiti approfondimenti neurologici, che includevano lo studio dell'attività elettrica cerebrale (nella norma) e la risonanza magnetica cerebrale, che mostrava ipoplasia del corpo calloso, lieve ventricolomegalia ed ampliamento degli spazi subaracnoidei. All'età di due mesi di vita, seguiva altresì la comparsa di strabismo convergente bilaterale. La piccola veniva dimessa all'età di due mesi e mezzo.

Dopo un periodo di apparente benessere della durata di circa un mese, seguiva la ricomparsa degli episodi di apnea prolungata associati a desaturazione e cianosi. La bambina veniva, pertanto, condotta presso il nostro ospedale, ove venivano eseguiti accertamenti diagnostici finalizzati ad escludere una patologia cardiovascolare [elettrocardiogramma (ECG) ed ecocar-

diografia], neurologica (ecografia cerebrale ed elettroencefalogramma prolungato) o metabolica (dosaggio degli aminoacidi sierici ed urinari, degli acidi organici, del lattato e delle isoforme della transferrina) quale causa dei disturbi riferiti. Ad eccezione dell'ecografia cerebrale – il cui esito risultava compatibile con esiti di sofferenza perinatale di tipo ipossico-ischemico – i restanti accertamenti risultavano negativi. Il monitoraggio poligrafico notturno mostrava la presenza di 20 apnee centrali per ora di sonno, della durata massima di 29 secondi, e 92 desaturazioni, con *nadir* fino al 23%. Lo studio capnografico mostrava, inoltre, la presenza di ipercapnia associata. In considerazione del quadro di apnee notturne centrali associate a desaturazione ed ipercapnia, si avviava la ventilazione non invasiva (NIV) durante le ore di sonno. Nel sospetto di una sindrome da ipoventilazione centrale congenita (*Congenital Central Hypoventilation Syndrome*, CCHS), veniva effettuata l'indagine genetica per la ricerca di mutazioni del gene *PHOX2B*, che evidenziava una mutazione caratterizzata dall'espansione di polialanina (PARM), con espansione di alanine da 20 a 26 sull'esone 3; l'assenza di tale mutazione sui campioni di DNA di origine materna e paterna permetteva di definire l'insorgenza *de novo* della mutazione. Poiché è nota l'associazione della sindrome di Ondine con turbe del ritmo cardiaco, disganglionosi intestinale e tumori della cresta neurale, la piccola veniva sottoposta a monitoraggio ECG-holter, radiografia del torace, ecografia addominale, valutazione del *fundus oculi*, dosaggio delle catecolamine urinarie e ricerca del sangue occulto fecale, risultati nella norma.

Durante la degenza venivano ripetuti diversi monitoraggi saturimetrici e della CO<sub>2</sub> in NIV, al fine di ottimizzare il *setting* ventilatorio e dunque migliorare la *compliance* alla NIV e gli scambi gassosi durante il sonno. Verificata l'adeguatezza del *setting* ventilatorio, la buona *compliance* alla NIV e la corretta gestione familiare del presidio fornito, la piccola veniva dimessa con l'indicazione a proseguire la NIV durante il sonno, ritornando poi a controllo a distanza di 4 mesi.

## DISCUSSIONE

Il caso proposto descrive una entità clinica rara e, pertanto, spesso non riconosciuta, quale è la CCHS. Essa, meglio nota come sindrome di Ondine da un'antica leggenda germanica, presenta una prevalenza stimata di 1 caso ogni 200,000 nati vivi in America. La diagnostica differenziale prevede l'esclusione di problematiche cardiache, neurologiche e polmonari quali cause sottostanti gli episodi di apnea, ipossiemia e ipercapnia (1). Sebbene l'esordio della sintomatologia si verifichi più spesso in età neonatale (per immaturità del sistema nervoso centrale, nonché del centro del respiro), talvolta i sintomi si manifestano oltre l'anno di vita (2). Al quadro di ipoventilazione alveolare centrale si associano, talora, segni e sintomi aggiuntivi di disregolazione autonoma (alterazione della pressione arteriosa sistemica, alterazioni del ritmo cardiaco ed ipoglicemia grave). Il morbo di Hirschsprung e i tumori della cresta neurale sono riportati rispettivamente nel 15-20% e nel 5-10% dei pazienti affetti (2).

Le indagini strumentali richieste ai fini di un corretto inquadramento diagnostico prevedono: 1) il monitoraggio poligrafico notturno (identificazione degli episodi di ipoventilazione/apnea centrale); 2) il monitoraggio capnografico notturno (rilevazione dell'ipercapnia durante il sonno); 3) l'indagine genetica (rilevazione delle mutazioni a carico del gene *PHOX2B*). Quest'ultima, secondo quanto proposto dalle linee guida dell'*American Thoracic Society*, è condizione necessaria per porre diagnosi di CCHS (3). Qualora il "test di *screening* per le mutazioni *PHOX2B*" dovesse risultare negativo in un paziente con forte sospetto di sindrome di Ondine, è possibile procedere con il sequenziamento dell'intero gene (*PHOX2B sequencing test*) al fine di rilevare le mutazioni meno frequenti. L'estensione delle indagini genetiche ai genitori ed ai germani è richiesta ai fini di una migliore definizione delle modalità di trasmissione genica, oltre che della rilevazione di fenotipi a minore espressività clinica (4).

Poiché non esiste una terapia curativa, la gestione terapeutica consiste nel supportare l'attività ventilatoria nel periodo in cui essa sfugge al controllo del centro del respiro. In tal senso, l'uti-



lizzo di ventilatori meccanici non invasivi garantisce un adeguato scambio gassoso durante le ore di sonno. La finalità del trattamento consiste nell'assicurare un'adeguata ventilazione sia in veglia, sia in sonno, oltre che nel prevenire le morbidità secondarie all'ipossiemia o all'ipercapnia non trattate.

La modalità ventilatoria a cui il paziente deve essere sottoposto dovrà essere stabilita sulla base dei seguenti punti: 1) età del paziente; 2) severità del fenotipo clinico; 3) *compliance* del paziente; 4) *compliance* familiare; 5) esperienza del centro specializzato presso il quale il paziente è in cura (1). Di seguito si riportano le modalità ventilatorie attualmente in uso:

- ventilazione meccanica invasiva tramite tracheostomia;
- ventilazione con maschera o NIV;
- stimolazione diaframmatica;
- ventilazione a pressione negativa.

È importante ricordare che durante periodi di forte stress, in corso di infezioni o in caso di procedure che richiedono sedazione o anestesia, i pazienti possono incorrere in problematiche respiratorie. I pazienti affetti da CCHS non hanno la percezione della dispnea e possono non manifestare difficoltà respiratoria. Pertanto è importante, durante le ore di sonno, monitorare la saturazione tramite l'utilizzo di un pulsossimetro e controllare periodicamente che il supporto ventilatorio riesca ad evitare quadri di ipercapnia.

## CONCLUSIONI

La sindrome di Ondine è una malattia rara e poco riconosciuta. Il fenotipo clinico classico si caratterizza per episodi di apnea, desaturazioni e cianosi in epoca neonatale. Pertanto, in presenza di quadri clinici suggestivi di ipoventilazione alveolare congenita è indicato il monitoraggio poligrafico e capnografico notturno, che, di concerto con l'analisi del gene *PHOX2B*, permette il corretto inquadramento diagnostico, nonché l'avvio dell'intervento terapeutico più appropriato, finalizzato a prevenire la morbidità e mortalità secondarie alla patologia.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, et al. An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 626–644.
- (2) Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in *PHOX2B*. *Am J Med Genet A* 2003; 123: 267-278.
- (3) American Thoracic Society. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 368-373.
- (4) Jennings LJ, Yu M, Rand CM, et al. Variable human phenotype associated with novel deletions of the *PHOX2B* gene. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 153–161.

# Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) in età pediatrica: ipertrofia adeno-tonsillare, ma non solo

*Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) in childhood: it's not just adenoids and tonsils hypertrophy*

**Luana Nosetti<sup>1</sup>, Letizia Angela Fumagalli<sup>1</sup>, Annalisa Bosco<sup>1</sup>, Alessandra Cristina Niespolo<sup>1</sup>, Marco Zaffanello<sup>2</sup>, Massimo Agosti<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Università degli Studi dell'Insubria, ASST Sette Laghi, Varese

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Verona

**Corrispondenza:** Luana Nosetti **e-mail:** luana.nosetti@uninsubria.it

**Riassunto:** Un bambino di 8 anni giunge alla nostra attenzione per ipertrofia tonsillare, respirazione orale, ostruzione nasale e rinolalia. Gli esami ematochimici e la radiografia del torace erano nella norma. Alla polisonnografia completa si riscontrava SpO<sub>2</sub> media 98%, SpO<sub>2</sub> minima 96% ed indice di apnea/ipopnea 0.7. Si rilevava inoltre presenza di occasionali apnee ed ipopnee di tipo ostruttivo senza riduzione patologica della SpO<sub>2</sub>. Dato il peggioramento del quadro respiratorio e la comparsa di nuova sintomatologia (epistassi, calo ponderale, sudorazioni notturne, disfagia per i solidi, disfonia e dispnea), è stata effettuata dopo un mese una nuova polisonnografia completa, che evidenziava un peggioramento, con presenza di ripetute apnee ostruttive associate a SpO<sub>2</sub> <90%. Alla visita otorinolaringoiatrica si riscontrava la presenza di una lesione completamente ostruente il rinofaringe con aspetti emorragici. La risonanza magnetica di encefalo e massiccio facciale mostrava voluminosa massa espansiva nel rinofaringe con invasione di seno sfenoidale, fosse pterigoidee e seno cavernoso destro, senza interessamento intracranico, compatibile con linfoma. L'esame istologico della lesione e del tessuto adeno-tonsillare confermava la diagnosi di linfoma di Burkitt. L'aspirato midollare e l'analisi del liquor cefalorachidiano escludevano presenza di cellule atipiche. La radiografia del torace, la tomografia computerizzata (TC) del torace, la TC encefalo, l'ecocardiogramma e la visita oculistica erano nella norma. La TC dell'addome mostrava la presenza di una massa solida ipodensa, compatibile con localizzazione di malattia, tra la seconda porzione del duodeno e la testa del pancreas. È stata intrapresa terapia secondo protocollo BFM-like (Berlin-Frankfurt-Münster). La sindrome delle apnee ostruttive del sonno può raramente associarsi a patologia oncologica delle alte vie aeree. In quadri respiratori rapidamente evolutivi associati a sintomatologia sistemica è fondamentale effettuare controlli ravvicinati per ottenere una diagnosi precoce.

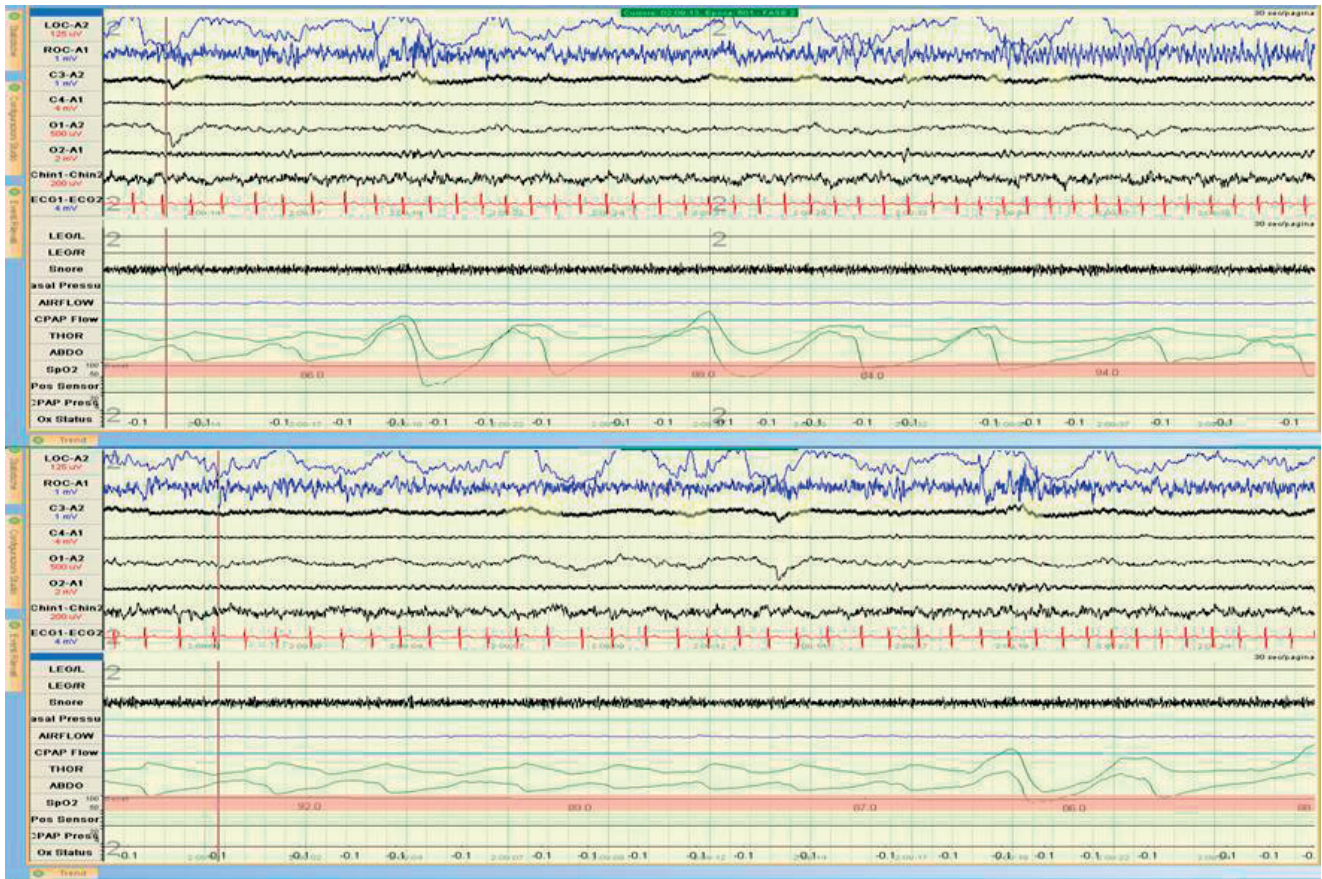
**Parole chiave:** Linfoma di Burkitt, OSA, ipertrofia adenotonsillare.

**Summary:** An 8-year-old boy came to our clinic for consultation about tonsils hypertrophy, oral breathing, nasal obstruction and rhinolalia. Blood tests and chest x-ray were normal. A complete polysomnography showed medium SpO<sub>2</sub> 98%, minimum SpO<sub>2</sub> 96%, apnea/hypopnea index 0.7 and few obstructive apneas without SpO<sub>2</sub> <90%. Because of the worsening of respiratory conditions and the occurrence of new symptoms (epistaxis, weight loss, night sweats, dysphagia for solids, dysphonia and dyspnea), we carried out a new complete polysomnography, that showed repeated obstructive apneas combined with SpO<sub>2</sub> <90%. An ear-nose-throat visit revealed a hemorrhagic lesion that completely obstructed the nasopharynx. A brain and facial skeleton magnetic resonance detected a voluminous expansive mass in the nasopharynx with invasion of sphenoid sinus, pterygoid fossa and right cavernous sinus, without intracranial involvement, consistent with lymphoma. The lesion and adeno-tonsillar tissue histological examination confirmed the diagnosis of Burkitt's lymphoma. Bone marrow aspiration and CSF (cerebral spinal fluid) analysis ruled out the presence of atypical cells. Chest x-ray, chest and brain computed tomography (CT) scan, echocardiogram and eye examination were normal. The abdomen CT scan showed a hypodense solid mass, compatible with localization of the disease, between the second portion of the duodenum and the head of pancreas. Chemotherapy according to BFM-like (Berlin-Frankfurt-Münster) protocol was started. Obstructive sleep apnea syndrome can be rarely associated with oncological disease of the upper airways. In case of rapidly increasing respiratory conditions associated with systemic symptoms, it's essential to carry out close follow-up in order to get an early diagnosis.

**Keywords:** Burkitt's lymphoma, OSAS, adenoids and *tonsils hypertrophy*.

## CASO CLINICO

M. è un bambino di 8 anni giunto alla nostra attenzione per respirazione orale ed apnee nel sonno. In anamnesi viene riferita storia di tonsilliti acute ricorrenti fin dai primi mesi di vita. All'ingresso il bambino si presentava in buone condizioni generali, con *facies* adenoidea, rino-lalia, respiro orale, ostruzione nasale e importante ipertrofia tonsillare. Gli esami ematochimici, l'emogasanalisi capillare e la radiografia del torace sono risultati nei limiti di norma (PCR <1 mg/L, globuli bianchi 6,540/mmc, Hb 12.1 g/dL, piastrine 355,000/mmc e VES 19 mm/h). A completamento diagnostico è stata effettuata la polisonnografia (polisonnografo E-SERIES Compumedics) (figura 1).



**Fig. 1:** Immagini della registrazione polisonnografica. È possibile identificare parte di tracciato in cui addome e torace sono in opposizione di fase, con riduzione della saturazione al di sotto del 90%.

Non sono stati somministrati farmaci per indurre il sonno del piccolo. Le variabili misurate sono state:

- elettroencefalogramma (2 elettrodi frontali, 2 elettrodi parietali, 2 elettrodi temporali e 2 elettrodi mastoidei), utilizzato per la differenziazione dei vari stadi del sonno e per l'individuazione di eventuali equivalenti convulsivi;
- elettro-oculogramma (2 elettrodi posti sul canto esterno destro e sinistro rispettivamente 1 cm sopra ed 1 cm sotto una ideale linea orizzontale passante per l'occhio), per individuare i movimenti degli occhi, utili nella stadiazione del sonno;
- elettrocardiogramma, per evidenziare aritmie o bradicardie;
- registrazione dei movimenti toracici ed addominali per lo studio di sforzo respiratorio, SpO<sub>2</sub> e posizioni corporee;
- russamento, registrato tramite microfono;
- flusso nasale, registrato mediante naso-cannula. L'indagine ha evidenziato SpO<sub>2</sub> media del 98%, SpO<sub>2</sub> minima del 96%, indice di apnea/ipopnea (AHI) 0.7 e presenza di occasionali



apnee ed ipopnee di tipo ostruttivo senza riduzione patologica della SpO<sub>2</sub>. Il bambino veniva pertanto dimesso con diagnosi di rinite in ipertrofia adeno-tonsillare.

Il mese successivo, a causa di un rapido peggioramento della sintomatologia respiratoria ostruttiva notturna e diurna, M. è stato sottoposto ad una valutazione torinolaringoiatrica (ORL) con fibro-endoscopia, che ha confermato l'ipertrofia delle tonsille palatine (II-III grado) associata a notevole aumento del tessuto adenoideo in rinofaringe, con conseguente ostruzione coanale completa (5/5).

Per tale motivo sono stati consigliati un trattamento inalatorio steroideo ed una valutazione audiometrica, che ha documentato un quadro di ipoacusia trasmissiva bilaterale. A seguito dell'ulteriore peggioramento della sintomatologia respiratoria ostruttiva e della comparsa di epistassi, calo ponderale di circa 4 kg in 2 mesi, profuse sudorazioni notturne, marcata disfagia per i cibi solidi, disfonia in rapido peggioramento e dispnea, M. è stato ricoverato per ulteriori accertamenti. Veniva segnalato un episodio di vomito alimentare il giorno precedente il ricovero.

All'ingresso in reparto, il bambino presentava condizioni generali e trofismo discreti. Si riscontravano rinorrea, rinolalia, cute e mucose pallide, *facies* adenoidea con occhi alonati e respirazione orale obbligata, membrane timpaniche opacate, tonsille ipertrofiche (II-III grado) ed ostruzione di entrambe le coane. All'ispezione del cavo orale si evidenziava una tumefazione a carico del palato molle con effetto ostruente. In regione latero-cervicale destra si apprezzava un pacchetto linfonodale di circa 2.5 x 1.5 cm, di consistenza solida, fisso sui piani superficiali e profondi, non dolente alla palpazione, associato a meso-adenia sottoangolo-mandibolare destra. Gli esami ematochimici eseguiti documentavano lieve diminuzione dei valori di emoglobina (Hb), ematocrito (Ht) e volume corpuscolare medio (MCV) (Hb 11.7 g/dl, Ht 33.9%, MCV 76.4 fl), con restanti reperti nei limiti di norma.

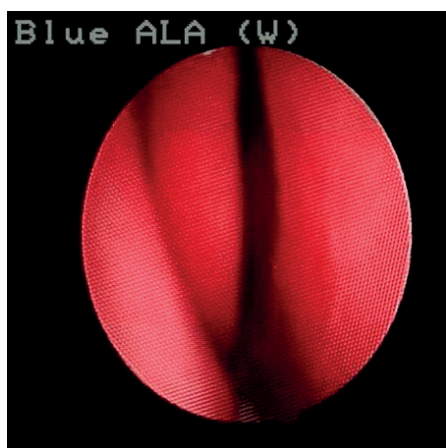
È stata ripetuta una polisonnografia completa notturna a 16 canali, che ha evidenziato SpO<sub>2</sub> media 97%, SpO<sub>2</sub> minima 84%, AHI pari a 2 e ripetute apnee di tipo ostruttivo associate a riduzione della SpO<sub>2</sub> al di sotto del 90%.

Una visita ORL con fibro-endoscopia documentava la presenza di una lesione completamente ostruente il rinofaringe con aspetti emorragici, sospetta per angio-fibroma giovanile (figura 2).

Sono state pertanto eseguite biopsie multiple della massa ed effettuati esami di *imaging* di approfondimento. La risonanza magnetica dell'encefalo e del massiccio facciale evidenziava una voluminosa massa espansiva nel rinofaringe con invasione del seno sfenoidale e delle fosse pterigoidee bilateralmente. La lesione coinvolgeva il seno cavernoso destro nella porzione più anteriore, fino al canale ottico e all'orbita stessa; la massa caudalmente si espandeva in sede cervicale fino all'altezza della biforcazione carotidea,

a cavallo tra la carotide esterna e interna destre, senza coinvolgimenti intracranici (figura 3). Tali reperti risultavano compatibili con linfoma. Più improbabile appariva però l'ipotesi di angio-fibroma sostenuta invece dalla comparsa di epistassi e dal reperto endoscopico.

L'esame bioptico evidenziava una proliferazione diffusa di cellule linfoidi atipiche monomorfe di media taglia, con nuclei tondeggianti a cromatina finemente granulare e piccoli nucleoli. Le cellule risultavano CD<sub>45</sub>, CD<sub>20</sub>, CD<sub>10</sub> e Bcl-6 positive, mentre risultavano negative per CD<sub>3</sub>, Bcl-2, CK-*pool*, actina, desmina, CD<sub>99</sub>, MYF4 e TdT. Ki67 era espresso nel 100% delle cellule (figura 4).

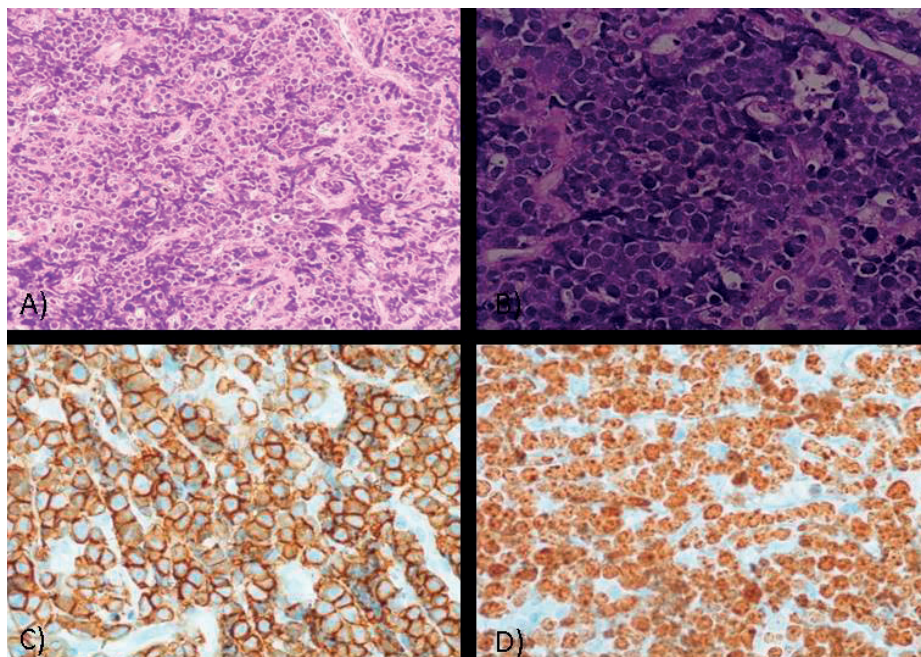


**Fig. 2:** Lesione ostruente il rinofaringe visibile in fibro-endoscopia.





**Fig. 3:** Risonanza magnetica di encefalo e massiccio facciale con mezzo di contrasto.



**Fig. 4:** A) Diffusa proliferazione di cellule di media taglia. H&E 200x. B) Cellule linfomatose di media taglia con pattern monotono di crescita. H&E 400x. C) Cellule CD20+. 400x. D) Colorazione Ki67. 400x.

Tali dati risultavano compatibili con linfoma a cellule B, con caratteri propri del linfoma di Burkitt (BL). L'esame istologico su materiale prelevato da tonsille e adenoidi confermava la localizzazione di BL con traslocazione t(8;14) e conseguente iper-espressione del gene *c-Myc*. L'aspirato midollare non evidenziava presenza di elementi atipici.

L'analisi del liquor cefalorachidiano non documentava cellule linfoidi. A completamento della stadiazione, sono state effettuate radiografia del torace, tomografia computerizzata (TC) di torace ed encefalo, ecocardiogramma e visita oculistica, tutti risultati nei limiti di norma.

L'ecografia completa dell'addome evidenziava un'area ipodensa in loggia pancreatica, compatibile con pacchetto adenopatico ipo-ecogeno (23 x 15 mm). La TC dell'addome con mezzo di contrasto documentava la presenza di una massa solida ipodensa di circa 20 mm, compatibile con localizzazione di malattia, tra la seconda porzione del duodeno e la testa del pancreas. In sede renale, bilateralmente, si rilevava la presenza di noduli ipodensi, di cui i due maggiori nella loggia di destra. M. ha quindi intrapreso terapia secondo protocollo chemioterapico BFM-like (Berlin-Frankfurt-Münster).

## DISCUSSIONE

La task force della *European Respiratory Society* ha definito i disturbi respiratori del sonno come "una sindrome di disfunzione delle vie aeree superiori durante il sonno, caratterizzata da russamento e/o aumento dello sforzo respiratorio secondario ad una maggiore resistenza delle vie aeree superiori e collassabilità del faringe" (1). Ciò può potenzialmente provocare ipossia, ipercapnia, aumento dello sforzo respiratorio, importanti variazioni della pressione intratoracica e frammentazione del sonno. I disturbi respiratori del sonno si distinguono in:

russamento primario, forma più lieve. Si definisce come russamento abituale se presente più di 3 notti a settimana senza apnee, ipopnee, frequenti *arousals* o anomalie dello scambio di gas. La prevalenza stimata nella popolazione generale è del 7.45% (2);

sindrome di resistenza delle vie aeree superiori, che si caratterizza per la presenza di russamento, aumento del lavoro respiratorio e frequenti *arousals*, senza eventi ostruttivi riconoscibili o alterazioni dello scambio di gas;

ipo-ventilazione ostruttiva, caratterizzata da russamento associato a incremento della pressione parziale di CO<sub>2</sub> espiratoria, in assenza di eventi ostruttivi riconoscibili;

sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS), definita come eventi ricorrenti di ostruzione parziale o completa delle vie aeree superiori (ipopnee e/o apnee ostruttive o miste) con riduzione della normale ossigenazione.

La prevalenza dell'OSAS è tra l'1% e il 5% (3). L'OSAS interessa bambini di tutte le età, dai neonati agli adolescenti, e colpisce entrambi i sessi in ugual misura. Si ritiene che essa sia più comune in età prescolare, periodo in cui le tonsille e le adenoidi sono più grandi in relazione alle dimensioni delle vie aeree sottostanti. I sintomi principali comprendono russamento abituale notturno, disturbi del sonno e problemi neuro-comportamentali durante il giorno. I soggetti presentano frequentemente voce nasale, irritabilità, iperattività, cefalea mattutina, xerostomia al risveglio e problemi scolastici.

La sonnolenza diurna può verificarsi, ma è più tipica dell'età adolescenziale.

Durante il sonno, è possibile osservare sudorazione intensa, movimenti paradossi della gabbia toracica, assunzione di posizioni anomale, *pavor* notturno, enuresi e nei casi più gravi cianosi periorale.

Le complicanze più frequenti sono rappresentate da danno neuro-cognitivo, problemi comportamentali, ritardo di crescita, ipertensione arteriosa, disfunzione cardiaca e infiammazione sistemica (3).

I fattori di rischio principali comprendono l'ipertrofia adeno-tonsillare, l'obesità, le anomalie craniofacciali e i disturbi neuromuscolari. Sindromi genetiche (quali sindrome di Down, sindrome di Prader Willi, acondroplasia, sequenza di Pierre Robin, sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Ellis-van Creveld, sindrome di Noonan, mucopolisaccaridosi ed osteogenesi im-

perfetta) caratterizzate da malformazioni del massiccio facciale o anomalie del controllo neurale si associano più frequentemente a disturbi respiratori del sonno (4). Esistono rari casi di OSAS causati da patologie neoplastiche a carico delle alte vie aeree, spesso associati a rapido peggioramento clinico e progressiva comparsa di sintomi sistemici.

I tumori della testa e del collo rappresentano circa il 5-10% delle neoplasie pediatriche e gli organi più frequentemente colpiti sono la tiroide, l'orbita, il rinofaringe, le tonsille e i seni paranasali.

I tumori più frequenti di questo distretto sono i sarcomi delle parti molli (40% circa dei casi), i tumori della tiroide (25% circa), i linfomi (20%) ed il carcinoma del rinofaringe (7%).

Più raramente si possono riscontrare tumori delle ghiandole salivari, tumori dell'osso e neuroblastoma (5).

Con il termine linfoma si identifica un gruppo eterogeneo di malattie maligne dei tessuti linfoidei.

Nei paesi sviluppati, il linfoma è la terza neoplasia pediatrica più comune dopo leucemia e tumori cerebrali, costituendo circa il 10% dei tumori pediatrici. Esiste una predominanza maschile di 1.5–2.0 volte in tutte le età per il linfoma non Hodgkin (NHL). Sia il linfoma di Hodgkin (HL), sia l'NHL sono diagnosticati raramente sotto i 5 anni. Tra i NHL, l'incidenza specifica per età varia in base al sottotipo istologico.

Il BL si riscontra in bambini di età compresa tra 5 e 15 anni, mentre l'NHL si verifica più frequentemente nei bambini più grandi e negli adolescenti. L'HL è più comune nei bambini di età superiore ai 10 anni e l'incidenza quasi raddoppia rispetto a quella dell'NHL nei soggetti di età compresa tra 15 e 19 anni (6). Il BL è un sottotipo aggressivo di NHL che presenta tre principali varianti cliniche: endemico, sporadico e associato ad immunodeficienza. La variante endemica è legata all'infezione da EBV e si osserva in particolare in Africa, dove anche la malaria è endemica.

La variante sporadica è la forma più comune nel resto del mondo. Il tipo correlato a immunodeficienza si riscontra dopo il trapianto di organi e in pazienti con infezione da HIV o malattie da immunodeficienza congenita (7). Dato che il BL può coinvolgere vari siti del corpo, la presentazione clinica e l'aspetto radiologico differiscono. Può essere localizzato o diffuso e può interessare un'ampia varietà di apparati.

Nella variante endemica, il coinvolgimento della testa e del collo è più comune, mentre il coinvolgimento addominale è più frequentemente osservato nella forma sporadica.

Nella regione della testa e del collo, la predilezione del BL per alcuni siti varia tra i diversi sottotipi.

Nella forma endemica, mascella ed altre ossa facciali sono comunemente colpite da lesioni osteolitiche.

Al contrario, il coinvolgimento nodale e dell'anello di Waldeyer (tonsille palatine e linguali, adenoidi e rinofaringe) è comunemente osservato nella forma sporadica.

La presentazione clinica può variare in base al sito interessato.

Le caratteristiche cliniche del BL endemico che coinvolge le mascelle includono edema all'interno o attorno alle mascelle o all'orbita, instabilità o caduta degli elementi dentari, linfoadenopatia generalizzata e anestesia o parestesia quando sono coinvolti nervi adiacenti.

In caso di coinvolgimento dell'anello di Waldeyer, la compressione delle vie aeree può causare sintomi come disfagia, dispnea, respiro sibilante e ostruzione delle vie aeree, che possono essere potenzialmente letali (8). Nella forma sporadica di BL, l'anello di Waldeyer è il sito più comune di malattia extra-nodale.

A differenza della forma sporadica di BL, la forma endemica si presenta comunemente con la distruzione ossea attorno alle mascelle e all'orbita. Il coinvolgimento encefalico è raro nel BL, in particolare nella forma sporadica. Tuttavia, nel tipo di BL correlato all'immunodeficienza, si può osservare il coinvolgimento del sistema nervoso centrale e del midollo osseo. Pur essendo



una forma aggressiva di NHL, il BL rappresenta una neoplasia sensibile agli attuali protocolli chemioterapici. Per tale motivo, una diagnosi precoce con avvio tempestivo della terapia consente un miglioramento della prognosi (9).

## CONCLUSIONI

Nei bambini l'OSAS è frequentemente legata ad ipertrofia del tessuto linfoide rino-faringeo, a ristrettezza o collassabilità delle vie aeree superiori, a obesità o a quadri sindromici. Vi sono, tuttavia, rari casi in cui l'OSAS è causata da una patologia oncologica a carico delle alte vie aeree. È fondamentale quindi, in caso di sintomatologia ostruttiva rapidamente evolutiva associata a sintomatologia sistemica, effettuare controlli clinici, strumentali e polisonnografici ravvicinati, in quanto una diagnosi precoce di queste neoplasie è fondamentale allo scopo di migliorarne la prognosi.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. *Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management*. Eur Respir J 2016; 47: 69-94.
- (2) Bonuck KA, Chervin RD, Cole TJ, et al. *Prevalence and persistence of sleep disordered breathing symptoms in young children: a 6-year population-based cohort study*. Sleep 2011; 34: 875-884.
- (3) Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics 2012; 130: e714-e755.
- (4) Zaffanello M, Antoniazzi F, Tenero L, et al. *Sleep-disordered breathing in pediatric setting existing and upcoming of the genetic disorders*. Ann Transl Med 2018; 6: 343.
- (5) Casanova M. *Tumori in età pediatrica*. In: Licitra L, Olmi P. Springer (eds). "Tumori della testa e del collo". Milano 2011; 269-279.
- (6) Ferreira JM, Klumb CE, De Souza Reis R, et al. *Lymphoma subtype incidence rates in children and adolescents: first report from Brazil*. Cancer Epidemiol 2012; 36: e221-e226.
- (7) Derinkuyu BE, Boyunağa O, Öztunalı C, et al. *Imaging features of Burkitt lymphoma in pediatric patients*. Diagn Interv Radiol 2016; 22: 95-100.
- (8) Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, et al. *Burkitt's lymphoma*. Lancet 2012; 379: 1234-1244.
- (9) Hong X, Khalife S, Bouhabel S, et al. *Rhinologic manifestations of Burkitt Lymphoma in a pediatric population: Case series and systematic review*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2019; 121: 127-136.



# Quando policitemia e dispnea da sforzo non sono asma

*When polycythemia and exertional dyspnea are not asthma*

**Eleonora Rotondo, Laura Sgrazutti, Marina Attanasi, Marianna Immacolata Petrosino, Francesco Chiarelli, Sabrina Di Pillo**

*Clinica Pediatrica di Chieti, Università "G. d'Annunzio", Chieti*

**Corrispondenza:** Sabrina Di Pillo **e-mail:** [sabrinadipillo@libero.it](mailto:sabrinadipillo@libero.it)

**Riassunto:** Le malformazioni artero-venose polmonari (MAVP) sono comunicazioni vascolari anomale che più spesso connettono un'arteria ad una vena polmonare bypassando il normale letto capillare polmonare e causando uno *shunt* destro-sinistro intrapolmonare. Come conseguenza, i pazienti con MAVPs possono avere ipossiemia e complicanze legate all'embolizzazione paradossa, incluso *stroke* e ascesso cerebrale. Esse possono essere singole o multiple, unilaterali o bilaterali e semplici o complesse.

Riportiamo il caso clinico di una bambina in sovrappeso che fin dai primi anni di vita ha presentato dispnea dopo sforzo e successivamente eritrocitosi, attribuiti al sovrappeso. In anamnesi riferiti due episodi di broncopneumite, sempre in sede basale destra, confermati con radiografia del torace e associati a valori bassi di saturazione di ossigeno (SatO<sub>2</sub>). Per la persistenza di poliglobulia, dispnea dopo sforzo e SatO<sub>2</sub> bassa, è stata eseguita successivamente una tomografia computerizzata del torace, che ha riscontrato la presenza di MAVP. Le MAVP sono più frequentemente ereditarie e si presentano nella teleangectasia emorragica ereditaria. La diagnosi si avvale della misurazione della SatO<sub>2</sub> (in clino- e ortostatismo) e di indagini di *imaging* (radiografia, tomografia computerizzata del torace con studio angiografico ed ecocardiografia).

**Parole chiave:** malformazioni artero-venose polmonari, policitemia, dispnea da sforzo.

**Summary:** Pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) are abnormal vascular structures that most often connect a pulmonary artery to a pulmonary vein, bypassing the normal pulmonary capillary bed and resulting in an intrapulmonary right-to-left shunt. Consequently, patients with PAVM can have hypoxemia and paradoxical embolization complications, including stroke and brain abscess. PAVMs may be single or multiple, unilateral or bilateral, and simple or complex. We report the case of an overweight girl affected by exertional dyspnea with erythrocytosis since first years of life. Both symptoms were incorrectly attributed to being overweight. To clinical history two episodes of right basal bronchopneumonia were reported and confirmed by thorax radiography. In both episodes the patient presented low values of oxygen saturation (SatO<sub>2</sub>). Because of the persistence of erythrocytosis, exertional dyspnea and low SatO<sub>2</sub> values, a thorax computed tomography was performed and PAVMs were found. Most PAVMs are hereditary and occur in hereditary hemorrhagic telangiectasia, an autosomal dominant vascular disorder, and screening for PAVM is indicated in this subgroup. Measurement of SatO<sub>2</sub> (in supine and standing position) and imaging investigations (thorax radiography, computed tomography with angiography, and echocardiogram) can help in diagnosis.

**Keywords:** Pulmonary arteriovenous malformations, polycythemia, exertional dyspnea.

## INTRODUZIONE

Le malformazioni artero-venose polmonari (MAVP) sono comunicazioni vascolari anomale che più spesso connettono un'arteria ad una vena polmonare bypassando il normale letto capillare polmonare e causando uno *shunt* destro-sinistro intrapolmonare (1). I dati epidemiologici sulla prevalenza delle MAVP, anche se limitati, suggeriscono che 1:2600 soggetti ne sono affetti (1). Esse possono essere idiopatiche o, più frequentemente, ereditarie, come nella teleangectasia emorragica ereditaria (HHT o sindrome di Rendu-Osler-Weber) (1). Le MAVP possono essere presenti sin dalla nascita e solitamente completano il loro sviluppo in età adulta, anche se potrebbero ingrandirsi nella gravidanza (1). Sono riportate in una percentuale compresa tra il 5 e il 50% dei pazienti con HHT. Nonostante possano essere presenti già alla nascita, sono rare le segnalazioni di sintomatologia polmonare in età pediatrica (15% dei casi) (2).

## CASO CLINICO

Una bambina di 10 anni giunge al nostro servizio di fisiopatologia respiratoria infantile del dipartimento di pediatria per accertamenti diagnostici in merito a policitemia persistente da alcuni anni, dispnea dopo sforzo e 2 pregressi episodi di broncopolmonite. In assenza di fattori di rischio per immaturità polmonare, all'anamnesi patologica remota, si segnalava sovrappeso fin dai primi anni di vita, infezioni ricorrenti a carico delle alte vie aeree ed episodi di dispnea da sforzo. Il dosaggio sierico di IgE specifiche per allergeni inalanti e alimenti risultava negativo. La storia clinica, la spirometria e il test di broncodilatazione rivelavano la presenza di iperreattività bronchiale verosimilmente legata all'*overweight*, trattata con steroidi inalatori e dietoterapia, senza però alcun miglioramento clinico.

All'età di 2 anni la paziente veniva ricoverata per febbre da più di 48 ore, tosse e riduzione della saturazione di ossigeno (SatO<sub>2</sub>). Alla radiografia (Rx) del torace si evidenziava una opacità tondeggianti nel lobo inferiore destro da riferire in prima ipotesi a focolaio broncopolmonare. Agli esami ematici si riscontrava un aumento dei globuli rossi, della emoglobina e dell'ematocrito. L'Rx del torace di controllo per verificare risoluzione del quadro radiologico non veniva effettuata.

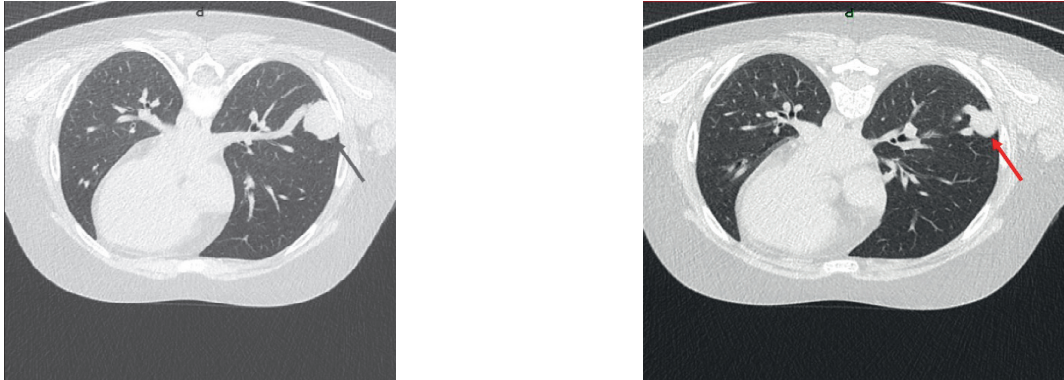
Dopo circa 2-3 mesi la bambina effettuava un altro accesso ospedaliero per ricomparsa di tosse e febbre. L'Rx del torace riscontrava nuovamente una opacità a carico del lobo inferiore destro da verosimile broncopolmonite. La paziente presentava epistassi episodica in concomitanza a rinite. I controlli ematici eseguiti successivamente evidenziavano una policitemia in lieve peggioramento. La consulenza ematologica escludeva l'eritrocitosi primaria. Si consigliava una valutazione pneumologica.

Giunta alla nostra osservazione, la paziente presentava un reticolo venoso cutaneo sul tronco molto accentuato, mostrava valori di SatO<sub>2</sub> intorno al 95% con obiettività cardio-respiratoria negativa e risultava in sovrappeso. Gli esami ematici documentavano un aumento del valore degli eritrociti ( $5,87 \times 10^6/\text{mcl}$ ), del valore di emoglobina (16g/dl) e dell'ematocrito (47,7%). L'emogasanalisi su sangue arterioso mostrava uno stato di lieve alcalosi respiratoria.

All'Rx del torace si rivelava una formazione tondeggianti a margini netti delle dimensioni di 3 cm localizzata a livello del lobo inferiore destro. Per tale persistenza nella stessa sede polmonare e per la rilevazione di una SatO<sub>2</sub> sempre ai limiti inferiori della norma in associazione a poliglobulia, si eseguiva una tomografia computerizzata (TC) del torace con mezzo di contrasto, che documentava nel segmento laterale della piramide basale del lobo inferiore destro una formazione rotondeggianti dai diametri assiale e cranio-caudale massimi di 3 cm con *enhancement* di tipo vascolare (fig. 1 e 2). Tale lesione presentava afferenza arteriosa in continuità con un ramo del segmento laterale della piramide basale ed efferenza venosa in continuità con il ramo inferiore della vena polmonare di destra, compatibile con MAVP. Almeno altre 5 lesioni nodulari di minori dimensioni con *enhancement* di tipo vascolare compatibili con malformazioni vascolari erano riscontrate nel segmento apico-dorsale del lobo superiore sinistro, in sede sub-pleurica, nel segmento basale posteriore del lobo inferiore sinistro, nella lingula e nel lobo medio.

Dopo la dimissione, la paziente effettuava intervento di embolizzazione delle MAVP e si sottoponeva a cateterismo cardiaco interventzionale, con occlusione della fistola artero-venosa principale con 2 coils Boston e con Amplatzer Vascular Plug II. Durante il *follow-up* si documentava un miglioramento delle condizioni cliniche, con risalita della SatO<sub>2</sub>. A completamento diagnostico, data la presenza di MAVP e teleangectasie cutanee, si effettuava il test genetico nel sospetto di una Sindrome di Rendu-Osler-Weber, documentando la presenza in eterozigosi della variante c.578del19, p.Thr193Tefs\*23 nell'esone 5 del gene *ENG*. Essa comporta la delezione di 19 paia di basi, con conseguente *frameshift* e la generazione di un codone di stop prematuro della proteina. La variante identificata si classifica come patogenetica nel *database* di riferimento ed è descritta in letteratura nelle famiglie con HHT e malformazioni artero-venose cerebrali.

Per escludere malformazioni artero-venose cerebrali si eseguiva angio-TC del circolo intracranico, con riscontro di una malformazione artero-venosa fronto-basale destra. Si poneva dunque diagnosi di HHT o sindrome di Rendu-Osler-Weber. Dato che le mutazioni nel gene ENG si trasmettono come carattere autosomico dominante, si effettuava test genetico anche nei consanguinei, risultato negativo. Pertanto la bambina mostrava una mutazione *ex novo*.



**Fig. 1 e 2:** Angio-TC del torace con evidenza nel segmento laterale della piramide basale del lobo inferiore destro di una formazione rotondeggiante dai diametri assiale e cranio-caudale massimi di 3 cm con enhancement di tipo vascolare (freccia rossa).

## DISCUSSIONE

Nel nostro caso, la sottostima della dispnea da sforzo, erroneamente attribuita al sovrappeso, e la scarsa considerazione della  $\text{SatO}_2$ , sempre ai limiti inferiori della norma, hanno portato ad un ritardo diagnostico. Questo caso clinico documenta come il segno più suggestivo in questi pazienti possa essere anche solo una ipossiemia asintomatica; infatti anche i pazienti con  $\text{SatO}_2$  significativamente ridotta (ad esempio  $< 85\%$ ) sono in grado di eseguire attività fisica ad alti livelli per l'attuazione di un importante compenso emodinamico (3). Altri importanti segni e sintomi che potrebbero presentarsi nei pazienti con MAVP con *shunt* più severo sono la cianosi (solitamente mascherata dall'anemia) e le dita a bacchetta di tamburo. Occasionalmente, i pazienti con MAVP possono presentare ortodeossia (de-saturazione in posizione ortostatica), mentre molto rara è la platipnea (dispnea che si presenta in posizione ortostatica). Altri sintomi respiratori sono emottisi ed emotorace, dovuti alla rottura della MAVP rispettivamente in sede bronchiale o pleurica. Queste complicanze sono rare, ma possono essere più frequenti in gravidanza (3).

La dimensione dello *shunt* destro-sinistro determina il grado di ipossia e della portata cardiaca e la frequenza della ventilazione (1). Le MAVP sono anomalie rare con un decorso naturale non benigno (4); infatti le MAVP di tutte le dimensioni possono comportare la formazione di emboli, con conseguenti *ictus* ischemici, infarti cardiaci, ascessi periferici, disciti ed emicrania. Meno frequentemente possono causare emottisi, emotorace o morte materna in gravidanza (1).

Le MAVP devono essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale della maggior parte delle patologie polmonari (4). L'Rx del torace nel 98% dei pazienti affetti identifica delle anomalie. Classicamente viene identificata una massa ben definita, di forma arrotondata oppure ovale, a densità uniforme, che potrebbe essere spesso confusa con tumori o polmoniti persistenti. Nel nostro caso le immagini radiologiche, pur essendo a margini netti e sempre dallo stesso lato, sono state fraintese con addensamenti polmonari; inoltre, l'assenza di esecuzione di un Rx del torace di controllo, che, nel caso di una broncopolmonite sarebbe dovuto risultare normale, ha contribuito alla *misdiagnosis*.

La TC del torace con angiografia è considerata il *gold standard* per la diagnosi della MAVP, con una sensibilità  $> 97\%$  (4). La diagnosi si avvale della misurazione della  $\text{SatO}_2$  (in clinico- e ortostatismo) associata ad indagini di *imaging* (radiografia, tomografia computerizzata del

torace con studio angiografico ed ecocardiografia). I pazienti sintomatici o con complicanze necessitano di trattamento invasivo. L'escissione chirurgica era l'unico trattamento possibile fino all'avvento dell'embolizzazione endovenosa. L'embolizzazione attualmente è diventata il trattamento di scelta e può essere eseguita con varie tecniche: *coil* di acciaio inossidabile, mini-palloncini, crioterapia, radio-terapia e laser-terapia. In una recente *review* circa il 5-19% delle embolizzazioni presentavano ricanalizzazione o collateralizzazione (4). L'incidenza delle complicanze post-embolizzazione sembra aumentare quando l'arteria afferente ha diametro > 8 mm (4). La resezione chirurgica nella MAVP è indicata invece nei pazienti sintomatici quando l'embolizzazione non ha funzionato o non è tecnicamente eseguibile o nelle lesioni giganti che hanno interessato un lobo polmonare intero in assenza di normale parenchima polmonare residuo. Nelle lesioni periferiche di diametro ridotto può essere eseguita la resezione con toracosopia video-assistita (4). La malattia di Rendu Osler-Weber o HHT è una patologia a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da displasia vascolare sistemica. L'incidenza è di 1:8000 soggetti e risulta essere la stessa in entrambi i sessi (5). Le manifestazioni cliniche caratteristiche sono lesioni angio-displastiche muco-cutanee o viscerali (teleangectasie e malformazioni artero-venose), variamente distribuite a livello di tutto il sistema cardiovascolare. Il difetto dell'omeostasi angiogenica vascolare dei vasi capillari produce una eccessiva neo-vascularizzazione, con teleangectasie e fistole artero-venose in successione e con andamento evolutivo. I geni causali sono endoglin e Activin Like Kinase 1 (*ALK1*), codificanti entrambi per recettori transforming growth factor beta; essi sono espressi su cellule dell'endotelio vascolare (6) e sono responsabili delle forme di HHT 1 e HHT2. Le lesioni vascolari si esprimono clinicamente come teleangectasie e malformazioni artero-venose di cute, mucose e visceri (polmoni, fegato ed encefalo). La diagnosi è clinica e si basa sui criteri di Curaçao: epistassi recidivanti, teleangectasie cutaneo-mucose e carattere ereditario dei sintomi clinici (tabella 1). La diagnosi in età pediatrica è difficile in quanto le manifestazioni cliniche non sono in genere presenti alla nascita e compaiono progressivamente con l'aumentare dell'età.

**Tab.1:** Criteri diagnostici della Teleangectasia emorragica ereditaria (HHT) o Sindrome di Rendu-Osler Weber.

1. Epistassi spontanee e ricorrenti
2. Teleangectasie multiple presenti nelle sedi tipiche della malattia (labbra, cavo orale, naso e polpastrelli delle dita)
3. Fistole, malformazioni artero-venose o altre anomalie vascolari agli organi interni (stomaco, intestino, fegato, cervello, midollo spinale o polmoni)
4. Familiarità positiva (un parente di 1° grado con HHT "definita")
Diagnosi: definitiva, ≥3 su 4 criteri; sospetta, 2 su 4 criteri; improbabile, <2 su 4 criteri

L'epistassi rappresenta il più comune sintomo iniziale della HHT, mentre le teleangectasie cutanee solitamente compaiono tra la seconda e la terza decade di vita. Le malformazioni artero-venose possono essere asintomatiche e sono state associate a rischio significativo di morbilità e mortalità.

L'epistassi è un disturbo molto frequente in età pediatrica. La diagnosi differenziale tra sanguinamento nasale da HHT ed epistassi benigna del bambino può essere effettuata tramite una valutazione otorinolaringoiatrica, in quanto le teleangectasie della mucosa nasale sono facilmente distinguibili dalle varici del *locus Valsalvae*, comunemente evidenziate in bambini con epistassi frequenti. L'epistassi è il segno più precoce e frequente della malattia ed è riportato nel 78-96% dei soggetti adulti e in circa il 50% dei soggetti pediatrici con HHT (2). L'intensità e frequenza degli episodi di epistassi sono variabili tra soggetto e soggetto e anche all'interno dello stesso nucleo familiare. Attualmente il trattamento consiste nella terapia di supporto che può variare dalla supplementazione marziale alle emotrasfusioni. L'utilizzo della laser-terapia per le teleangectasie della mucosa nasale nei pazienti pediatrici è stato riportato in letteratura in pochi casi.

Le teleangectasie cutanee e mucose sono piccole lesioni rilevate che scompaiono alla digito-



pressione, di colore rosso violaceo, con un diametro di 1-3 mm, prevalentemente localizzate a livello di guance, labbra, lingua, palato, palpebre, congiuntive, polpastrelli e letto ungueale. Riportate in circa il 75% dei pazienti adulti (7), tendono a comparire nella terza decade di vita (2). Le localizzazioni tipiche sono a livello del volto, nella parte alta del tronco ed alle estremità superiori e raramente interessano le mucose; nell'infanzia è tipica la localizzazione al dorso delle mani e delle dita.

I sanguinamenti gastrointestinali (ematemesi o, più tipicamente, melena) si verificano in meno di un terzo dei pazienti e generalmente esordiscono dopo la quinta o sesta decade di vita (8). Il coinvolgimento epatico è riportato in più del 30% dei soggetti adulti con HHT con interessamento asintomatico delle strutture vascolari del fegato (9). Malformazioni artero-venose a livello cerebrale sono riportate con una prevalenza del 5-20% nella popolazione adulta e pediatrica e sono più comuni nella HHT 1.

Le MAVP come manifestazioni della HHT in età pediatrica sono rare, in quanto la sintomatologia polmonare si manifesta solitamente intorno alla seconda-terza decade di vita ed è presente in meno di un terzo dei casi (10). Nonostante le malformazioni vascolari possano essere presenti già alla nascita, rare sono le segnalazioni di sintomi polmonari in età pediatrica (15% dei casi) (2).

## CONCLUSIONI

La MAVP spesso viene diagnosticata tardivamente a causa di sintomi poco rilevanti dal punto di vista clinico, che spesso vengono sottovalutati, come nel caso di una ipossiemia cronica con valori della SatO<sub>2</sub> ai limiti inferiori della norma con conseguente policitemia. Inoltre, è importante che una dispnea dopo sforzo sia indagata in maniera approfondita prima di essere attribuita all'obesità. Infine, la dispnea dopo sforzo, l'ipossiemia cronica e la policitemia non devono farci pensare solo a patologie polmonari come l'asma, ma anche alla possibilità di cause più rare come una MAVP.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Shovlin CL, Condliffe R, Donaldson JW, et al. *British Thoracic Society Clinical Statement on Pulmonary Arteriovenous Malformations*. *Thorax* 2017; 72: 1154-1163.
- (2) Folz BJ, Zoll B, Alfke H, et al. *Manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in children and adolescents*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 53-61.
- (3) Dupuis-Giroda S, Cottinc V, Shovlin CL. *The Lung in Hereditary Hemorrhagic Telangiectas*. *Respiration* 2017; 94: 315-330.
- (4) Dokumcu Z, Ozcan C, Alper H, et al. *Pulmonary arteriovenous malformation in children*. *Pediatr Int* 2015; 57: 708-711.
- (5) Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. *Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century*. *Postgrad Med J* 2003; 79: 18-24.
- (6) Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, et al. *Mutations in the activin receptor like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2*. *Nat Genet* 1996; 13: 189-195.
- (7) Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, et al. *Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population*. *Am J Med Genet* 1989; 32: 291-297.
- (8) Kjeldsen AD, Kjeldsen J. *Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia*. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 415-418.
- (9) Ianora AA, Memeo M, Sabbà C, et al. *Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multi detector row helical CT assessment of hepatic involvement*. *Radiology* 2004; 230: 250-259.
- (10) Abdalla SA, Geisthoff UW, Bonneau D, et al. *Visceral manifestations in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2*. *J Med Genet* 2003; 40: 494-502.

# Emosiderosi polmonare idiopatica (IPH) in età pediatrica: una diagnosi spesso insidiosa

*Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) in childhood: an insidious diagnosis*

Mara Lelii<sup>1</sup>, Barbara Madini<sup>1</sup>, Carmela Pensabene<sup>1</sup>, Laura Senatore<sup>1</sup>, Giovanna Chidini<sup>2</sup>, Raffaella Pinzani<sup>3</sup>, Maria Francesca Patria<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, UOSD Pediatria Alta Intensità di Cura, Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano

<sup>2</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, UOC Anestesia e Terapia Intensiva Donna-Bambino

<sup>3</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, UOSD Pediatria Alta Intensità di Cura

**Corrispondenza:** Maria Francesca Patria **e-mail:** francesca.patria@policlinico.mi.it

**Riassunto:** L'emosiderosi polmonare (PH) è una patologia rara di origine sconosciuta, a prognosi grave, caratterizzata da episodi ricorrenti di emorragia alveolare con emottisi, anemia carenziale cronica e addensamenti interstiziali diffusi all'esame radiografico del torace. Questa condizione è spesso primitiva o idiopatica (IPH), ma può presentarsi anche in associazione ad altre patologie in grado di causare sanguinamento alveolare. In età pediatrica i classici segni possono essere sfumati o incompleti. Inoltre, sebbene sia importante escludere la presenza di cause secondarie di sanguinamento alveolare, il riscontro di co-morbidità va criticamente valutato, altrimenti può contribuire a un ritardo diagnostico e ad una prognosi sfavorevole. Presentiamo il caso di un lattante con esordio precoce di IPH, il cui percorso diagnostico è stato complicato dalla presenza di numerose condizioni cliniche contestuali, quali infezione congenita da citomegalovirus, mutazione in eterozigosi al test genetico per fibrosi cistica ed eterozigosi per beta-talassemia, che avrebbero potuto giustificare il sanguinamento alveolare, ma che hanno solo contribuito a mascherare e ritardare la diagnosi di IPH. Una volta iniziata la terapia immunosoppressiva con steroide sistemico il bambino è rimasto stabilmente asintomatico. La diagnosi di IPH è insidiosa. Pertanto, in presenza di sintomi e quadri radiologici suggestivi, è importante sempre sospettare una IPH, procedendo con un *iter* diagnostico ragionato e con una critica interpretazione dei risultati ottenuti.

**Parole chiave:** emosiderosi polmonare idiopatica, *iter* diagnostico, comorbidità, citomegalovirus.

**Summary:** Pulmonary hemosiderosis (PH) is a rare, but potentially fatal disease of unknown origin, characterized by recurrent episodes of alveolar haemorrhage, with hemoptysis, chronic iron-deficiency anemia and diffuse interstitial pulmonary infiltrates. This condition is often idiopathic (IPH), but, although rarely, it can occur in association with other diseases contributing to alveolar bleeding. In childhood, unfortunately, the classic clinical signs can be blurred or incomplete. Furthermore, although it is crucial to exclude the presence of other causes of alveolar bleeding, possible co-morbidities must be critically evaluated, otherwise they may contribute to a diagnostic delay and, consequently, to a poor prognosis. We report the case of an infant with an early onset of IPH, whose diagnostic pathway has been complicated by the presence of congenital cytomegalovirus infection, cystic fibrosis heterozygous mutation of the *CFTR* gene and minor thalassemia, all of which could have justified alveolar bleeding and chronic anemia, but eventually only masked and delayed the actual diagnosis of IPH. Since immunosuppressive therapy with systemic steroids has been started, the child has remained stably asymptomatic. IPH diagnosis can be insidious and challenging, but in case of signs of pulmonary bleeding, unexplainable anemia or recurrent respiratory infection, IPH must always be suspected, proceeding accordingly with a reasoned diagnostic procedure and a critical interpretation of the results obtained.

**Keywords:** idiopathic pulmonary hemosiderosis, diagnostic procedure, comorbidity, cytomegalovirus.

## INTRODUZIONE

L'emosiderosi polmonare (PH) è una patologia rara, inclusa nel complesso ed eterogeneo gruppo delle pneumopatie interstiziali pediatriche ad elevato tasso di mortalità. Essa è caratterizzata da episodi ricorrenti di emorragia alveolare, con accumulo di emosiderina all'interno dei macrofagi polmonari, ispessimento della membrana basale e fibrosi interstiziale (1, 2). Questa condizione è spesso primitiva o idiopatica (IPH), ma può presentarsi anche in associazione ad

altre patologie in grado di causare sanguinamento alveolare (PH secondaria a patologie infettive, allergiche, genetiche, neoplastiche, connettivopatie, fibrosi cistica e coagulopatie).

Dal punto di vista epidemiologico, la PH ha un'incidenza in pediatria di 0.24-1.23 casi per milione, con un tasso di mortalità elevato, pari a circa il 50%, in particolare nel caso di ritardo diagnostico (3, 4). L'insorgenza avviene nell'80% dei casi prima dei 10 anni, con un picco di incidenza tra 1 e 7 anni (5).

La presentazione clinica è caratterizzata dalla triade emottisi, anemia carenziale e addensamenti interstiziali diffusi all'esame radiografico del torace; tuttavia, nel bambino, i segni clinici possono essere incompleti, manifestandosi la patologia anche solo con sintomi respiratori sfumati (dispnea, tachipnea e/o tosse) o con un'anemia ingravescente (6). Inoltre, la presenza di comorbidità, non rara in età pediatrica, può contribuire al ritardo diagnostico. La biopsia polmonare è il *gold standard* diagnostico, pur rimanendo una metodica invasiva (2, 5). La ricerca di macrofagi ricchi in emosiderina (siderofagi) su lavaggio bronco alveolare (BAL) ha un'elevata sensibilità e specificità nella diagnosi di emorragia alveolare ed è, quindi, al momento attuale la metodica di scelta nel percorso diagnostico di tale condizione (7, 8). Tale esame non è, però, in grado di discriminare tra forma idiopatica e casi secondari di IPH, sebbene una diagnosi precisa, specie delle forme secondarie, possa contribuire ad una terapia mirata e a una prognosi migliore (2, 9, 10). La presenza di condizioni associate alla PH può, talora, essere solo casuale, non contribuendo alla patogenesi della patologia.

Presentiamo di seguito il caso di un bambino di 18 mesi, con un quadro di IPH esordito precocemente, la cui diagnosi è stata complicata e ritardata dalla presenza di comorbidità potenzialmente patogenetiche, successivamente dimostrate solo fuorvianti per la pianificazione di un corretto percorso diagnostico-terapeutico.

## CASO CLINICO

G.A. nasce a 38 settimane di età gestazionale da parto eutocico, dopo una gravidanza non seguita, con peso neonatale di 2900 g, APGAR 9/10 e decorso neonatale fisiologico. Vengono riferiti fin dai primi giorni di vita tosse e scarso accrescimento. A 5 e 7 mesi il bambino è ricoverato presso altra struttura per infezioni delle basse vie aeree non complicate. Giunge alla nostra attenzione a 10 mesi per insufficienza respiratoria grave (pARDS), con emottisi e anemizzazione (Hb 5.7 g/dl), trattati in terapia intensiva pediatrica (TIP) con emotrasfusione, ventilazione meccanica convenzionale e antibiotici ad ampio spettro. Per chiarire l'origine del quadro clinico veniva eseguita, in prima giornata, una broncoscopia, che permetteva di escludere quadri malformativi e corpi estranei, ma che evidenziava la presenza di un'emorragia



**Fig. 1:** Tomografia computerizzata ad alta risoluzione con mezzo di contrasto. L'immagine mostra estesi e disomogenei infiltrati bilaterali nei campi superiori e presenza di infiltrati interstizio-alveolari con modesta falda di versamento pleurico bi-basilare posteriore.

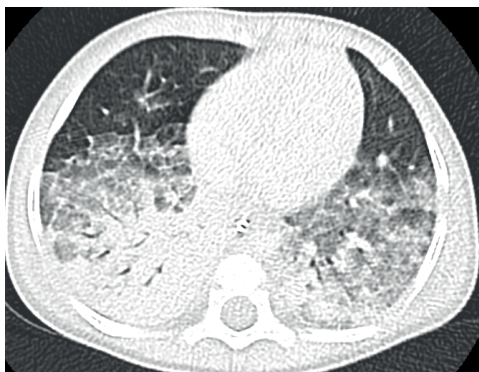
attiva nelle vie aeree, con positività del BAL per siderofagi. La tomografia computerizzata (TC) del torace con mezzo di contrasto documentava estesi e disomogenei infiltrati polmonari bilaterali di tipo interstizio-alveolare, confluenti, con una modesta falda di versamento pleurico bi-basilare posteriore (figura 1).

Gli esami ematochimici di base documentavano solo un lieve innalzamento degli indici di flogosi (proteina C reattiva 2.01 mg/dL e procalcitonina 0.18 µg/L) e un aumento di LDH (715 mU/ml), ritenuto compatibile con l'emorragia in atto, mentre la valutazione dello stato nutrizionale evidenziava livelli di 25-OH-vitamina D e sideremia ai limiti inferiori della norma. Le IgE totali e specifiche



per latte vaccino e frazioni risultavano negative, così come la ricerca del sangue occulto nelle feci e l'esame urine. Lo *screening* immunologico ed autoimmunitario e la ricerca di anticorpi anti-HIV davano esito di normalità. La valutazione cardiologica escludeva patologie di pertinenza cardiovascolare e l'ecografia dell'addome risultava nella norma. La ricerca di DNA per *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis* e atipici, *Aspergillus fumigatus* e *Pneumocystis jirovecii* su BAL risultava negativa, mentre emergeva la positività per *citomegalovirus* (CMV) (85,713 copie su BAL, negatività su sangue e 15,499 copie su urine). In considerazione dell'età del piccolo, della riferita ricorrenza dei sintomi respiratori dalle prime epoche di vita e della gravità dell'attuale quadro clinico, veniva sospesa la terapia antibiotica e si iniziava una terapia antivirale endovenosa con ganciclovir, proseguita per 15 giorni. La ricerca di CMV-DNA su Guthrie Card dava successivamente risultati compatibili con un'infezione congenita da CMV. Veniva quindi eseguita una valutazione neurologica, che documentava una microcefalia e un lieve ritardo dello sviluppo neuromotorio; la risonanza magnetica dell'encefalo mostrava bilateralmente areole di aspetto simil-cistico nella sostanza bianca periventricolare adiacente ai corni temporali e al corno occipitale di sinistra, reperti considerati compatibili con infezione congenita da CMV. Lo *screening* audiologico risultava nella norma. Dopo un iniziale peggioramento respiratorio, che portava alla necessità di una ventilazione in modalità oscillatoria, a distanza di pochi giorni dall'inizio della terapia antivirale le condizioni cliniche del bambino andavano progressivamente migliorando; dopo 7 giorni dall'ingresso in TIP si procedeva ad estubazione. L'esito degli accertamenti eseguiti e la risposta alla terapia orientavano, inizialmente, verso una alveolite emorragica secondaria ad infezione da CMV.

Nei giorni successivi all'estubazione il bambino si manteneva eupnoico e in buone condizioni generali, ma i valori di emoglobina rimanevano stabilmente ai limiti inferiori della norma (8-8.5 gr/dl), con LDH moderatamente elevata (540-660 mU/ml). Il dosaggio di glucosio-6-fosfato deidrogenasi e di piruvato chinasi e il test al glicerolo risultavano nella norma, mentre le indagini per talassemia ed emoglobinopatie mostravano un valore di HbA2 ai limiti superiori (3.3%), compatibile con uno stato di portatore di beta-talassemia. Vista la stabilità del quadro clinico, il piccolo veniva dimesso, ma un controllo radiografico, eseguito in apparente benessere a distanza di due mesi dall'episodio emorragico acuto, documentava ancora diffuse sfumate aree di confluenza parenchimale peri-ilari e sovra-diaframmatiche a destra. Per la persistenza dell'anemia e degli infiltrati polmonari, nel sospetto di IPH, si decideva di ricoverare nuovamente il paziente. La TC del torace con mezzo di contrasto confermava la presenza di aree a vetro smerigliato, alternate ad aree di *air trapping* (figura 2).



**Fig. 2:** Tomografia computerizzata ad alta risoluzione con mezzo di contrasto. Visibili in regione basale epi-diaframmatica destra delle aree di relativa ipertrasparenza di aspetto compatibile con zone di *air-trapping*. Aree di opacità a vetro smerigliato.

Il BAL risultava negativo per CMV, ma positivo a bassa carica per *Achromobacter xylosoxidans* ( $10^2$  UFC/ml) e *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile ( $10^2$  UFC/ml) e confermava la presenza di siderofagi, pur in assenza di macroscopico sanguinamento alla broncoscopia. A completamento diagnostico veniva effettuato anche il test del sudore, risultato negativo, e l'indagine genetica per fibrosi cistica, risultata positiva per la mutazione in eterozigosi c.3454G>C, (p.Asp1152His), priva di chiaro significato patogenetico. Poco prima della dimissione il bambino presentava un improvviso episodio di emottisi, con anemizzazione (Hb minima 7.5 g/dl) e insufficienza respiratoria. Veniva subito impostata una terapia steroidea per via endovenosa, che produceva un rapido e



duraturo miglioramento clinico. L'andamento clinico, la mancata risposta alla terapia antivirale con la persistenza di siderofagi nel BAL in assenza di evidente sanguinamento, l'anemia refrattaria e la drammatica risposta alla terapia steroidea sistemica consentivano di porre ragionevolmente diagnosi di IPH. Attualmente G.A. prosegue una terapia corticosteroidica orale, con lenta riduzione di dosaggio, e non ha più presentato riacutizzazioni respiratorie. L'emoglobina si è assestata stabilmente su valori di normalità (ultima Hb 13 g/dl).

## DISCUSSIONE

L'IPH è una rara patologia a prognosi spesso severa. Non ha prevalenza di sesso e può esordire a qualsiasi età, anche se la maggiore incidenza si ha nei primi anni di vita. Le manifestazioni cliniche sono variabili, talora sfumate, e comprendono l'emottisi (da lieve a massiva), l'anemia sideropenica, in genere severa e refrattaria alla terapia, pur senza chiara evidenza di emottisi, e i sintomi respiratori ingravescenti fino alla pARDS. Il *gold standard* diagnostico è la biopsia polmonare, utile specie nei casi secondari a vasculiti e/o connettivopatie, ma il riscontro di siderofagi nel BAL, procedura semplice e poco invasiva, è attualmente considerato un esame altamente sensibile e specifico per la diagnosi di emorragia alveolare. In aggiunta, la positività per siderofagi, in assenza di sanguinamento attivo, è fortemente suggestiva per IPH (4,11). L'eziologia dell'IPH non è nota, anche se probabilmente è su base immuno-mediata; la diagnosi differenziale è ampia e include numerose condizioni in grado di sostenere sanguinamenti nelle vie aeree (PH secondaria). La peculiarità del caso descritto è legata a un esordio precoce e alla presenza di diverse comorbidità, che avrebbero potuto giustificare il sanguinamento alveolare, ma che hanno solo contribuito a mascherare e ritardare la diagnosi di IPH. Il bambino ha manifestato i sintomi nei primi mesi di vita e, sebbene l'epoca di esordio presenti una distribuzione bimodale con un primo picco sotto i 5 anni di età, in letteratura pochi sono i casi descritti sotto l'anno di vita (4).

La rarità della patologia e la presentazione clinica talora incompleta rendono ragione di un ritardo diagnostico, che è in media compreso tra 4 mesi e 10 anni e che giustifica una possibile sovrastima dell'epoca di inizio dei sintomi (12). Anche in presenza di un forte sospetto clinico, la diagnosi di IPH rimane di esclusione e per intraprendere il giusto *iter* diagnostico è necessario escludere altre cause di emorragia alveolare. I sintomi di IPH (sanguinamento alveolare, anemia carenziale e addensamenti parenchimali diffusi), classici ma non univoci, potevano essere compatibili con una infezione virale grave. L'infezione da CMV può avere un andamento estremamente severo nel soggetto immunocompromesso, ma vi sono segnalazioni di manifestazioni cliniche gravi, tra cui emottisi e insufficienza respiratoria, anche nel paziente immunocompetente (13). Nel nostro caso il bambino presentava anche una mutazione nel test genetico per fibrosi cistica, patologia in cui la presenza di emottisi è condizione relativamente frequente (14). Pur presentando una mutazione priva di sicuro significato patogenetico, tale riscontro, associato all'infezione da CMV, avrebbe potuto giustificare un'espressività clinica più severa dell'infezione virale. Non è chiaro se il CMV, e in particolare l'infezione congenita da CMV, possa aver agito come *trigger* immunologico nell'eziopatogenesi dell'IPH, mentre è ragionevole pensare che la mutazione genetica per fibrosi cistica sia stato un riscontro casuale. Relativamente all'anemia sideropenica, il bambino presentava un quadro di talassemia minor, che giustificava la carenza marziale e, probabilmente, anche una lieve emolisi, legata all'instabilità delle catene beta emoglobiniche descritta in tale condizione e documentata da livelli di LDH superiori alla norma. La mancata risposta ad una supplementazione marziale ha successivamente supportato la diagnosi di IPH.

Il nostro caso vuole essere esemplificativo della necessità di un approccio costantemente critico, anche in presenza di diagnosi cliniche alternative e ragionevoli, ottenute attraverso l'aderenza a percorsi diagnostici condivisi. Quindi, in presenza di elementi clinici evocativi di IPH, quali sanguinamento dalle vie aeree, anemia sideropenica persistente ed episodi di *distress* respiratorio, è importante continuare a sospettare la IPH e interpretare criticamente gli esiti

di un procedimento diagnostico volto ad escludere tutte le eventuali altre cause della sintomatologia (6).

In caso di emottisi in età pediatrica è obbligatorio verificare che il sanguinamento sia di pertinenza dell'albero respiratorio ed escludere che, al contrario, si tratti di un sanguinamento dalle vie digestive o di un'epistassi copiosa (15). Poter eseguire in tempi rapidi una broncoscopia è quindi un punto cruciale nel percorso diagnostico. Una volta chiarita l'origine polmonare, diventa fondamentale distinguere tra la presenza di emorragie polmonari focali o alveolari diffuse, poiché diversi sono i quadri clinici che le sostengono (tabella 1).

**Tab.1:** Cause di sanguinamento polmonare in età pediatrica. Modificata da (11).

<b>EMORRAGIE POLMONARI</b>	
<b>FOCALI</b>	<b>DIFFUSE</b>
INFEZIONI VIRALI O BATTERICHE	EMOSIDEROSI <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emosiderosi Polmonare Idiopatica</li> <li>• Sindrome di Goodpasture</li> <li>• Sindrome di Heiner</li> </ul>
TUBERCOLOSI POLMONARE	PATOLOGIE CARDIACHE
MICOBATTERI ATIPICI	CELIACHIA
BRONCHIECTASIE <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrosi Cistica (FC)</li> <li>• Bronchiectasie non FC</li> <li>• Discinesia ciliare primitiva</li> <li>• Immunodeficienze primitive o acquisite</li> </ul>	VASCULITI SISTEMICHE <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulomatosi di Wegener</li> <li>• Porpora di Schonlein-Henoch</li> <li>• Churg-Strauss</li> <li>• Angite Microscopica</li> </ul>
CORPO ESTRANEO	TRAUMA ALVEOLARE
VASCOLARI <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emangioma</li> <li>• Malformazioni artero-venose</li> </ul>	COLLAGENOPATIA <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus Eritematoso Sistemico</li> </ul>
NEOPLASIE	COAGULOPATIE
TRACHEOSTOMIA	

Nel nostro caso la broncoscopia e il BAL hanno permesso di osservare, la prima volta, sia la presenza di un'emorragia alveolare diffusa, sia la presenza dei siderofagi, e, la seconda volta, la sola positività dei siderofagi in assenza di emorragia attiva, prova ancora più significativa di un sanguinamento occulto e persistente. Come precedentemente sottolineato, un corretto e razionale iter diagnostico, oltre a consentire una diagnosi di IPH o PH secondaria in tempi più rapidi, permette anche di intraprendere una terapia eziologicamente mirata. La terapia di scelta nell'IPH è basata sull'uso di farmaci immunosoppressivi e, in particolare, in prima battuta, degli steroidi sistemici ad alto dosaggio (7). Nel nostro caso l'introduzione di metil-prednisolone in bolo (20 mg/Kg/die) per 3 giorni, risolvendo rapidamente il sanguinamento e il

*distress* respiratorio e ripristinando stabilmente anche i livelli di emoglobina, ha consentito di risolvere l'emergenza clinica e di giungere definitivamente alla diagnosi. Nei casi parzialmente responsivi, in caso di frequenti ricadute o nei soggetti con importanti effetti collaterali legati alla terapia steroidea di lunga durata, è consigliabile il passaggio ad una seconda linea di farmaci immunosoppressivi, quali l'azatioprina, l'idrossiclorochina e il micofenolato mofetile (5).

## CONCLUSIONI

L'IPH è una patologia rara, ad esordio prevalentemente pediatrico e andamento clinico severo. Evitare un ritardo diagnostico è essenziale per migliorare la prognosi, ma il raggiungimento di una diagnosi corretta può essere complicato a causa della presenza di quadri clinici sfumati o per la concomitanza di fattori clinici confondenti. In caso di sanguinamento polmonare e anemia sideropenica cronica refrattaria alla terapia, in associazione a quadri radiologici suggestivi, è importante sospettare una IPH, procedendo con un *iter* diagnostico ragionato e con una razionale interpretazione dei risultati ottenuti.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Kabra SK, Bhargava S, Lodha R, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: clinical profile and follow up of 26 children. *Indian Pediatr* 2007; 44: 333-338.
- (2) Poggi V, Lo Vecchio A, Menna F, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: a rare cause of iron-deficiency anemia in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33: e160-e162.
- (3) Zhang Y, Luo F, Wang N, et al. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients. *J Int Med Res* 2019; 47: 293-302.
- (4) Bakalli I, Kota L, Sala D, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis - a diagnostic challenge. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 35.
- (5) Taytard J, Nathan N, De Blic J, et al. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare (®) cohort. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 161.
- (6) Castellazzi L, Patria MF, Frati G, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in paediatric patients: how to make an early diagnosis. *Ital J Pediatr* 2016; 42: 86.
- (7) Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. *Eur Respir J* 2004; 24: 162-169.
- (8) Salih ZN, Akhter A, Akhter J. Specificity and sensitivity of hemosiderin-laden macrophages in routine bronchoalveolar lavage in children. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1684-1686.
- (9) Koc AS, Sucu A, Celik U. A different clinical presentation of Heiner syndrome: the case of diffuse alveolar hemorrhage causing massive hemoptysis and hematemesis. *Respir Med Case Rep* 2019; 26: 206-208.
- (10) Sugomoto S, Terada J, Naito A, et al. Long-term clinical course of idiopathic pulmonary hemosiderosis with rheumatoid arthritis. *Respirol Case Rep* 2016; 4: e00174.
- (11) Dinwiddie R. Pulmonary hemorrhage. In: Eber E, Midulla F (eds). "Paediatric Respiratory Medicine". United Kingdom, UK: European Respiratory Medicine 2013: 619-624.
- (12) Kiper N, Göçmen A, Özçelik U, et al. Long-term clinical course of patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis (1979-1994): prolonged survival with low-dose corticosteroid therapy. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 180-184.
- (13) Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J* 2008; 5: 47.
- (14) Barben JU, Ditchfield M, Carlin JB, et al. Major haemoptysis in children with cystic fibrosis: a 20-year retrospective study. *J Cyst Fibros* 2003; 2: 105-111.
- (15) Botti M, Galici V, Braggion C. L'emottisi in età pediatrica. Inquadramento e gestione delle emorragie polmonari nel bambino. *Quaderni acp* 2019; 3: 115-119.

# Un caso di polmonite “complicata”

*A case of “complicated” pneumonia*

**Francesca Patanè<sup>1</sup>, Giulia Salomone<sup>1</sup>, Giulia Pecora<sup>1</sup>, Bruna Scalia<sup>1</sup>, Maria Papale<sup>2</sup>, Sara Manti<sup>2</sup>, Giuseppe Fabio Parisi<sup>2</sup>, Salvatore Leonardi<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Catania*

<sup>2</sup>*U.O.C. Bronco pneumologia Pediatrica e Centro di Fibrosi Cistica, Dipartimento di Medicina Sperimentale, A.O.U. Policlinico Vittorio-Emanuele di Catania*

**Corrispondenza:** Salvatore Leonardi **e-mail:** leonardi@unict.it

**Riassunto:** La sindrome da iper-IgE (HIES) comprende un gruppo di disordini, molto rari, ad esordio precoce, dovuti ad un’immunodeficienza primitiva e caratterizzati da livelli sierici di IgE elevati (>2,000 UI/ml), dermatite cronica pruriginosa ed infezioni recidivanti della cute e dei polmoni da germi piogeni, con rischio di ascesso. Esistono due forme di HIES: la prima, più frequente, è legata ad una mutazione a trasmissione autosomica dominante o *de novo* del gene *STAT3*, anche nota come sindrome di Giobbe; la seconda è a trasmissione autosomica recessiva, più rara e a prognosi peggiore. La diagnosi di certezza è genetica. Ad oggi, non risulta ancora disponibile un trattamento eziologico della HIES; la terapia si basa, pertanto, sul controllo dei sintomi e sulla prevenzione delle complicanze a carico di cute e polmoni. La diagnosi precoce ed una corretta gestione delle infezioni, volta principalmente alla profilassi del danno polmonare cronico, risultano di fondamentale importanza per ridurre morbilità e mortalità in età pediatrica. Riportiamo un caso clinico indicativo.

**Parole chiave:** sindrome da iper-IgE, sindrome di Giobbe, immunodeficienza, pneumatocele, bambini, diagnosi e trattamento precoci.

**Summary:** Hyper-IgE syndrome (HIES) consists of a group of very rare disorders due to a primitive, early-onset immunodeficiency characterized by increased serum IgE levels (> 2,000 IU/ml), chronic itchy dermatitis and recurrent pyogenic skin and lung infections, which can evolve into abscesses. Two forms of HIES are described: the first, more frequent and named as Job’s syndrome, can be inherited by an autosomal dominant pattern or by a *de novo* mutation of the *STAT3* gene; the latter, rarer, presents an autosomal recessive inheritance and a worse prognosis. The diagnosis is obtained through genetic tests. To date, an etiological treatment of HIES is not available yet; therefore, the therapy aims at the control of symptoms and the prophylaxis of complications affecting skin and lungs. Early diagnosis and treatment of infections, in order to prevent chronic lung damage, are crucial in children to reduce morbidity and mortality. We present an emblematic clinical case.

**Keywords:** hyper-IgE syndrome, Job’s syndrome, immunodeficiency, pneumatocele, children, early diagnosis and treatment.

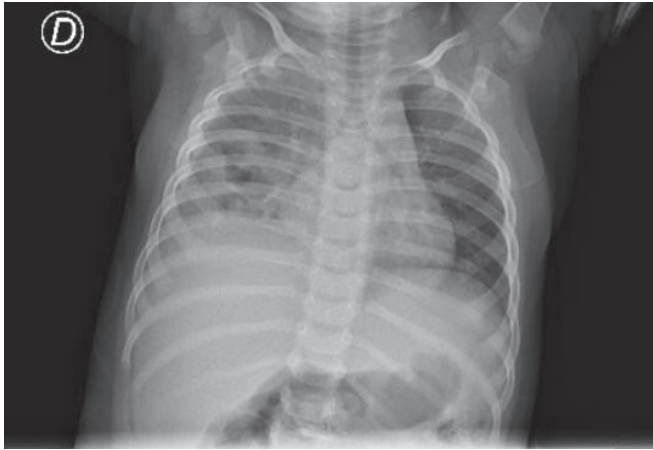
## CASO CLINICO

Riportiamo il caso di una bambina giunta alla nostra osservazione all’età di 1 anno per la comparsa di febbre, tosse e tachidispnea non responsive ad antibiotico-terapia domiciliare con cefalosporina per via orale. L’anamnesi personale della paziente rivelava un ricovero a tre mesi di vita per la comparsa di multipli flemmoni cutanei in regione lombare e allo scalpo, con indagini colturali risultate positive per *Staphylococcus aureus*. Venivano inoltre segnalate pregresse lesioni cutanee riconducibili a dermatite atopica.

All’ingresso presso il nostro reparto di broncopneumologia pediatrica del Policlinico di Catania la piccola presentava condizioni generali mediocri, tachi-dispnea e rantoli a piccole bolle diffusi, maggiormente udibili all’auscultazione dell’emitorace destro, associati a lieve ipossia (saturazione di ossigeno 94% in aria ambiente); come reperto accessorio si riscontrava una *facies* grossolana.

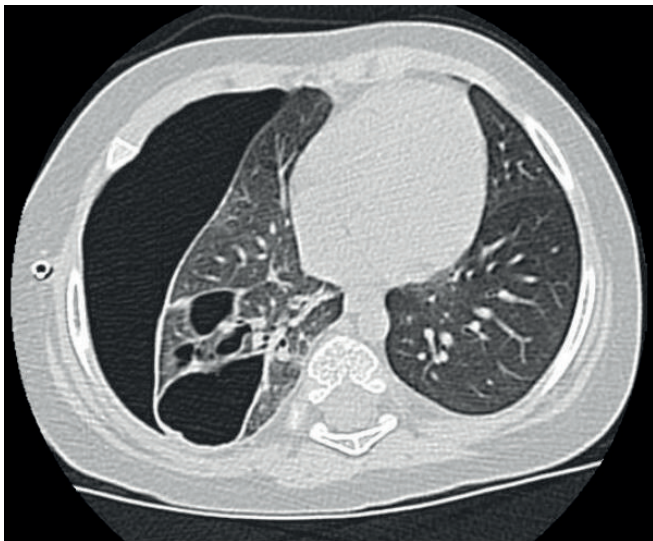
Gli esami di laboratorio documentavano marcata leucocitosi neutrofila (globuli bianchi, 39,000/mmc; neutrofilo, 82%), trombocitosi (piastrine, 926,000/mmc) ed incremento degli indici di flogosi. Gli esami sierologici e colturali per batteri e virus davano esito negativo.





**Fig. 1:** Addensamento polmonare frammisto ad atelettasia ai campi polmonari medio ed inferiore di destra, con minimo versamento pleurico omolaterale.

trapreso supporto ventilatorio con ossigeno riscaldato ed umidificato ad alti flussi. Tuttavia, in terza giornata di degenza, si assisteva ad improvviso peggioramento della dinamica respiratoria, per cui si decideva di sottoporre la piccola a tomografia computerizzata (TC) del torace in regime di urgenza. Tale esame dimostrava un quadro di pneumotorace iperteso con collasso del polmone destro e sbandamento mediastinico, nonché la presenza di voluminosi pneumatoceli localizzati al segmento basale posteriore del lobo inferiore destro (figura 2).



**Fig. 2:** TC torace: pneumotorace destro iperteso e pneumatoceli al lobo polmonare inferiore destro.

dell'esone 13 c.1144 C > T p.R382W, già descritta in letteratura come patologica, confermando il nostro sospetto diagnostico di sindrome da iper-IgE.

## DISCUSSIONE

La sindrome da iper-IgE (HIES) fu descritta per la prima volta nel 1966 da Davis et al. come una patologia caratterizzata da eosinofilia, eczema e ricorrenti infezioni cutanee e respiratorie (1). Successivamente, nel 1972, Buckley et al. misero in evidenza, in aggiunta al quadro clinico precedentemente descritto, elevati livelli sierici di IgE, da cui il nome di sindrome da iper-IgE o malattia di Buckley, con riferimento alla forma "classica" della patologia (2).

La radiografia del torace mostrava un'area di addensamento polmonare frammisto ad atelettasia ai campi polmonari medio ed inferiore di destra, con minimo versamento pleurico omolaterale (figura 1).

Veniva quindi posta diagnosi di polmonite medio-basale destra e praticata terapia antibiotica per via parenterale inizialmente con ceftazidime e teicoplanina e, successivamente, con piperacillina-tazobactam ed amikacina, con progressivo miglioramento clinico-laboratoristico.

Un mese dopo la dimissione dal reparto, la piccola ritornava alla nostra osservazione a causa di un secondo episodio di broncopneumite. Veniva avviato un nuovo ciclo di terapia antibiotica per via endovenosa ed in-

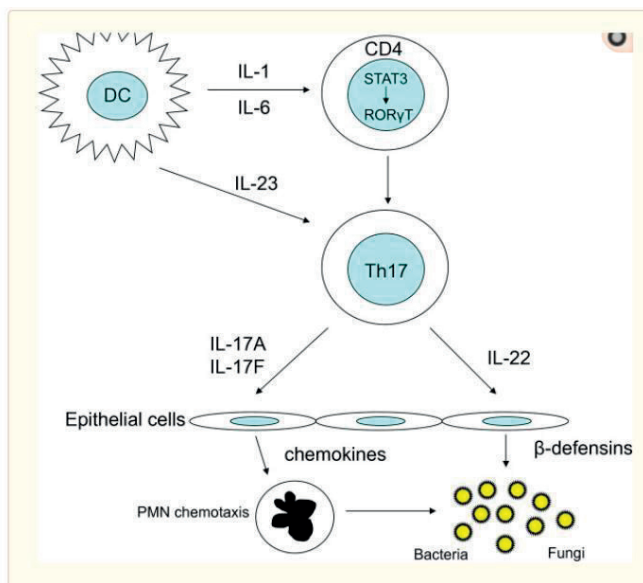
trapreso supporto ventilatorio con ossigeno riscaldato ed umidificato ad alti flussi. Tuttavia, in terza giornata di degenza, si assisteva ad improvviso peggioramento della dinamica respiratoria, per cui si decideva di sottoporre la piccola a tomografia computerizzata (TC) del torace in regime di urgenza. Tale esame dimostrava un quadro di pneumotorace iperteso con collasso del polmone destro e sbandamento mediastinico, nonché la presenza di voluminosi pneumatoceli localizzati al segmento basale posteriore del lobo inferiore destro (figura 2).

Si procedeva, quindi, a posizionamento di drenaggio toracico in urgenza, con progressiva riduzione della falda di pneumotorace. Alla stabilizzazione del quadro clinico, si sottoponeva la piccola ad intervento chirurgico di lobectomia polmonare medio-inferiore destra, finalizzata all'asportazione degli pneumatoceli.

Alla luce dell'anamnesi della paziente, abbiamo ritenuto opportuno valutare il funzionamento del sistema immunitario mediante dosaggio delle immunoglobuline sieriche con relative sottoclassi, che hanno documentato valori marcatamente elevati di IgE, pari a 1,936 UI/ml (range di normalità, 0-200 UI/ml). A seguito di tale reperto è stata eseguita l'analisi molecolare del gene *STAT3* (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*), che ha rivelato la presenza, in eterozigosi, della variante di sequenza

In relazione alle acquisizioni più recenti della letteratura, si definisce HIES una rara immunodeficienza primaria (incidenza 1/100.000-1/500.000 nati vivi) caratterizzata da manifestazioni cutanee quali eczema ed ascessi, infezioni respiratorie ricorrenti con conseguente danno del parenchima polmonare e multiple manifestazioni su base non immunologica a carico di diversi organi ed apparati, associati al riscontro laboratoristico di elevati livelli sierici di IgE. Esistono due principali forme cliniche: autosomica dominante (AD-HIES), causata da mutazione del gene *STAT3* sporadica (*de novo*) in più del 90% dei casi, più raramente familiare. È la forma maggiormente osservata, anche nota come sindrome di Giobbe; autosomica recessiva (AR-HIES), in genere causata da mutazioni a carico del gene *DOCK8* (Dedicator Of CytoKinesis 8), più raramente da mutazioni di *ZNF431* (*ZiNc Finger protein 431*), *TYK2* (*TYrosine Kinase 2*), *PGM3* (*PhosphoGlucoMutase 3*) e varianti eterozigoti con effetto dominante negativo di *CARD11* (*CASPase Recruitment Domain family member 11*) (3).

*STAT3* funge da proteina di trasduzione del segnale in risposta a numerose citochine. In particolare, stimolata dalla secrezione di interleuchine (IL) 1 e 6 da parte delle cellule dendritiche, attiva il fattore di trascrizione correlato all'acido retinoico e determina la differenziazione delle cellule T-CD<sub>4</sub> in Th<sub>17</sub>, che producono IL-17 e IL-22. IL-17A e IL-17F, a loro volta, stimolano la secrezione, da parte delle cellule epiteliali, di chemochine responsabili del reclutamento di polimorfonucleati (chemiotassi), attivi contro i patogeni mediante fagocitosi; contestualmente, IL-22 induce le cellule epiteliali a produrre beta-defensine, anch'esse implicate nella risposta immunitaria contro batteri e miceti (4) (figura 3).



**Fig. 3:** Deficit di *STAT3* e relativa alterazione del sistema immunitario Th17 dipendente.

Alterati livelli di metalloproteinasi e TGF- $\beta$  sono stati osservati in pazienti affetti da HIES e sembrerebbero essere correlati alle anomalie del rimodellamento tissutale responsabili delle complicanze polmonari e delle anomalie vascolari (5); *STAT3* è inoltre implicato nel segnale mediato da IL-11, coinvolta nei meccanismi che regolano l'eruzione dei denti e l'ossificazione (4).

Le manifestazioni cliniche della AD-HIES possono essere distinte in immunologiche e non immunologiche. *Manifestazioni cliniche immunologiche*

La maggior parte dei pazienti con HIES sviluppa, entro pochi giorni dalla nascita, un rash cutaneo di tipo pustoloso o eczematoso, generalmente localizzato al volto o sullo scalpo ed istologicamente caratterizzato da infiltrato eosinofilo, che entra in diagnosi differenziale con la follicolite pustolosa eosinofila, l'eritema tossico del neonato e la

pustolosa cefalica neonatale. Tale manifestazione può regredire spontaneamente o evolvere in lesioni cutanee assimilabili a quelle della dermatite atopica, con possibile sovrainfezione da parte di patogeni come *Staphylococcus aureus*. Questo comporta la formazione di ascessi definiti, per l'assenza di segni flogistici, "freddi", che rappresentano uno dei segni peculiari della malattia (6). Gli ascessi possono comparire in qualsiasi segmento corporeo e si presentano come masse fluttuanti, non tese né eritematose, che possono facilmente essere scambiate con cisti o tumori benigni; recentemente, grazie alla profilassi antistafilococcica, la loro incidenza si è notevolmente ridotta (7). Le infezioni respiratorie ricorrenti, principalmente polmoniti sostenute da germi piogeni come *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae*, insorgono sin dai primi anni di vita, ma spesso vanno incontro a ritardo diagnostico in quanto paucisintomatiche. Tuttavia, nonostante l'assenza di segni infiammatori

sistemici, si realizza flogosi delle vie aeree e conseguente danno polmonare progressivo, con formazione di pneumatoceli e bronchiectasie, che favoriscono la colonizzazione da parte di micobatteri non tubercolari, *Pseudomonas aeruginosa* e miceti come *Aspergillus fumigatus*. L'aumentata suscettibilità nei confronti delle infezioni micotiche determina, nell'80% dei pazienti, una candidosi mucocutanea cronica; più rare le infezioni extrapolmonari da *Cryptococcus spp* e *Histoplasma capsulatum*. Le infezioni sostenute da *Pseudomonas aeruginosa* e le micosi rappresentano le principali cause di morbidità e mortalità per i soggetti affetti da HIES (8).

#### *Manifestazioni cliniche non immunologiche*

Le manifestazioni non immunologiche consistono in anomalie che riguardano diversi organi e tessuti ed includono: tratti somatici grossolani (fronte e mento prominenti, ipertelorismo, piramide nasale larga e cute spessa e ruvida), anomalie scheletriche (osteopenia con tendenza a fratture spontanee, scoliosi e lassità e degenerazione articolare), anomalie dentarie e del cavo orale (ritenzione dei denti decidui e mancata eruzione dei denti permanenti), anomalie vascolari (tortuosità, dilatazione o aneurismi delle arterie di medio calibro) e aumentata incidenza di neoplasie, principalmente linfomi, e di patologie autoimmunitarie (6).

Nella HIES gli esami di laboratorio mostrano tipicamente livelli sierici di IgE >2,000 UI/ml; si tratta, tuttavia, di un *cut-off* arbitrario che spesso non viene superato nei primi mesi di vita e i valori possono normalizzarsi o decrescere nell'adulto. Pertanto, valori di IgE <2,000 UI/ml o normali non escludono la diagnosi. L'ipereosinofilia è presente in circa il 90% dei casi, con conta leucocitaria generalmente nella norma (3). Le sottopopolazioni linfocitarie generalmente risultano normali, eccetto una possibile riduzione di linfociti T di memoria (CD<sub>45RO</sub><sup>+</sup>) e di linfociti B di memoria (CD<sub>27</sub>), nonché riduzione o assenza di linfociti Th<sub>17</sub> (5). L'utilizzo dello *score* diagnostico elaborato dal *National Institute of Health*, nel sospetto di malattia, può orientare il clinico nella scelta dei soggetti da sottoporre al test genetico che, ad oggi, rappresenta ancora il *gold standard* per la diagnosi di HIES. La diagnosi differenziale si pone con altre immunodeficienze, quali la sindrome di Omenn, la sindrome di Wiskott-Aldrich, la sindrome IPEX (*Immune Dysregulation, Poliendocrinopathy, Enteropathy, X-linked*) e la sindrome di Comel-Netherton (3).

Tra le forme di AR-HIES, la più frequente è quella causata da mutazioni a carico del gene *DOCK8*.

Essa si differenzia dalla forma classica per l'assenza di anomalie scheletriche e del tessuto connettivo e una maggior incidenza di infezioni virali della cute sostenute da *human papilloma virus*, *poxvirus* (mollusco contagioso), *herpes simplex virus* e *virus varicella zoster* e di manifestazioni neurologiche ed autoimmunitarie. Le alterazioni laboratoristiche peculiari della AR-HIES comprendono ridotti livelli di IgM sieriche associati a valori di IgA ed IgG variabili ed un'importante linfopenia con anomalie delle sottopopolazioni linfocitarie, quali riduzione di linfociti CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> e CD<sub>45RA</sub><sup>+</sup>.

La prognosi della variante autosomica recessiva è peggiore rispetto alla forma classica per la precoce insorgenza di neoplasie (4).

L'obiettivo principale del *management* dei soggetti affetti da HIES è la prevenzione del danno polmonare e delle complicanze cutanee; per tale motivo, è comunemente raccomandata in tutti i pazienti un'antibioticoterapia cronica con sulfametoxazolo e trimetoprim, volta alla prevenzione delle infezioni sia cutanee, sia respiratorie da *Staphylococcus aureus*. È inoltre consigliata un'igiene accurata della cute mediante detersione e lavaggio con disinfettanti quali clorexidina (3).

La profilassi antimicotica non è praticata di routine, ma può essere utile nel trattamento della candidiasi muco-cutanea cronica e va considerata in pazienti con fattori predisponenti la colonizzazione da parte di miceti, come pneumatoceli o bronchiectasie. Gli agenti antimicotici più comunemente utilizzati nel trattamento o nella profilassi delle infezioni da *Aspergillus spp* comprendono itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo (4).



Nei pazienti con deficit della risposta immunitaria documentato in termini di assenza di risposta ai vaccini è indicata la terapia sostitutiva con immunoglobuline umane (3). L'embolizzazione di arterie bronchiali per il trattamento dell'emottisi e la chirurgia polmonare per l'asportazione di pneumatoceli devono essere effettuati in centri altamente specializzati, in quanto gravati da un elevato tasso di complicanze (4). L'omalizumab, anticorpo monoclonale anti-IgE, ha dimostrato la sua efficacia in pazienti con eczema atopico ed IgE elevate; sono tuttavia necessari ulteriori studi per standardizzare il suo utilizzo nel trattamento delle manifestazioni cutanee della HIES (9). Ancora controverso è il ruolo del trapianto di cellule staminali ematopoietiche; infatti, alcuni pazienti con HIES sono stati sottoposti al trapianto in seguito allo sviluppo di malattia neoplastica linfomatosa, con risultati dubbi a fronte di un alto rischio di complicanze correlate al trattamento (3-4).

## CONCLUSIONI

Il presente caso clinico vuole sottolineare la rilevanza delle manifestazioni dermatologiche precoci, soprattutto se con caratteristiche atipiche, associate ad infezioni ricorrenti quale possibile spia di disfunzioni del sistema immunitario. Contestualmente, si vuole sottolineare l'importanza della diagnosi precoce per la prevenzione del danno polmonare cronico, che rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità nei pazienti affetti dalla sindrome da iper-IgE.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. *Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses*. Lancet 1966; 1: 1013-1015.
- (2) Buckley RH, Belmaker EZ, Wray BB. *Extreme hyperimmunoglobulinemia-E and undue susceptibility to infection*. Pediatrics 1972;49: 49-59.
- (3) Al-Shaikhly T, Ochs HD. *Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics*. Immunol Cell Biology 2019; 97: 368-379.
- (4) Yong PFK, Freeman AF, Engelhardt KR, et al. *An update on the hyper-IgE syndromes*. Arthritis Res therapy 2012; 14: 228.
- (5) Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. *Hyper-IgE syndrome update*. Ann NY Acad Sci 2012; 1250: 25-32.
- (6) Freeman AF, Holland SM. *Clinical manifestation of hyper IgE syndromes*. Dis Mark 2010; 29: 123-130.
- (7) Minegishi Y, Saito M. *Cutaneous manifestations of Hyper IgE Syndrome*. Allergol Int 2012; 61: 191-196.
- (8) Freeman AF, Kleiner DE, Nadiminti H, et al. *Causes of death in hyper-IgE syndrome*. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1234-1240.
- (9) Alonso-Bello CD, Jimenèz-Mertìnez MDC, Vargas-Camano ME, et al. *Partial and Transient response to Omalizumab in IL.21-Induced Low STAT3-Phosphorylation on Hyper-IgE Syndrome*. Case Reports Immunol 2019; 2019:6357256. doi: 10.1155/2019/6357256. eCollection2019.



# Tosse cronica: un sintomo comune che può nascondere una patologia rara

*Chronic cough: a common symptom that can hide a rare disorder*

Francesca Diana<sup>1</sup>, Vincenzo D'Alessandro<sup>1</sup>, Gaetano Palma<sup>2</sup>, Giuseppe Comentale<sup>2</sup>, Leonardo Radice<sup>3</sup>, Melissa Borrelli<sup>1</sup> e Francesca Santamaria<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate di Cardiocirurgia, Università Federico II, Napoli

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate di Diagnostica per Immagini, Università Federico II, Napoli

**Corrispondenza:** Prof.ssa Francesca Santamaria **e-mail:** santamar@unina.it

**Riassunto:** Le malformazioni vascolari dell'arco aortico possono presentarsi con sintomi respiratori ricorrenti e/o cronici. Presentiamo il caso di una bambina giunta presso la nostra attenzione all'età di 6 anni circa per pregressa storia di infezioni respiratorie ricorrenti e di tosse cronica. Escluse le cause allergiche, infettive, immunologiche e genetiche, la tomografia computerizzata del polmone con e senza mezzo di contrasto ha evidenziato una compressione tracheale di lieve entità da parte di una malformazione vascolare. La storia clinica e l'iter diagnostico seguito fanno concludere che sintomi respiratori comuni come la tosse cronica possono richiedere un adeguato approfondimento diagnostico.

**Parole chiave:** tosse cronica, infezioni respiratorie ricorrenti, polmonite, malformazione vascolare.

**Summary:** Aortic arch malformations may present with recurrent and/or chronic respiratory symptoms. We present the case of a child who came to our attention at the age of about 6 years for a previous history of recurrent respiratory infections and chronic cough. Excluding allergic, infectious, immunological and genetic diseases, computerized tomography of the lung with and without contrast showed a mild tracheal compression by a vascular malformation. The clinical history and the diagnostic work up show that common respiratory symptoms such as chronic cough may require adequate diagnostic investigation.

**Keywords:** chronic cough, recurrent respiratory infections, pneumonia, vascular malformation.

## CASO CLINICO

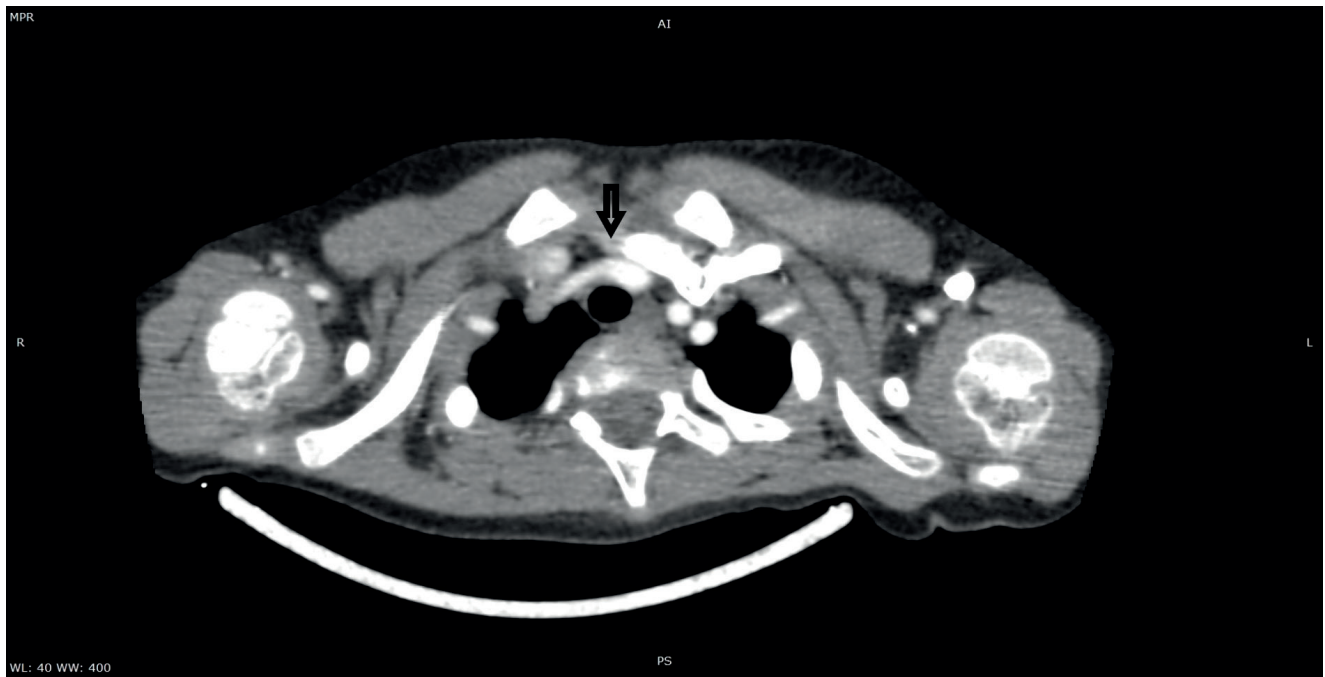
C.M. nasce a 36 settimane di gravidanza con un peso di 2.580 kg, da taglio cesareo d'urgenza per sofferenza fetale, ma non necessita di ricovero in terapia intensiva neonatale. È stata allattata al seno fino a 10 mesi di vita. Dall'anamnesi familiare è emersa una storia di rinite allergica e di allergie alimentari multiple, rispettivamente nel padre e nella madre.

A 5 mesi viene ricoverata per sintomi da bronchiolite verosimilmente virale. Dopo circa 10 giorni dalla dimissione un nuovo episodio di distress respiratorio etichettato come bronchite asmatoforme viene gestito a domicilio. All'età di 7 mesi viene effettuato un secondo ricovero per broncopolmonite. Dopo 7 giorni dalla dimissione la piccola viene nuovamente ricoverata per *distress* respiratorio ed alla radiografia del torace viene segnalata la presenza di addensamento parenchimale bilaterale. All'età di 10 mesi la piccola è di nuovo ricoverata per broncopolmonite, con evidenza radiografica di addensamento parenchimale in altra sede (sub-claveare sinistra).

Successivamente viene riportato benessere clinico fino all'età di 3 anni, quando inizia storia di bronchiti asmatoformi ricorrenti (circa 1 episodio ogni 20 giorni), in particolare nei mesi invernali, trattate con antibiotici per via sistemica, con risposta clinica positiva in corso di trattamento e ripresa dei sintomi alla sospensione. Dall'età di 4 anni compare tosse cronica diurna e notturna, riferita anche nei mesi estivi.

A cinque anni e mezzo circa viene prescritto trattamento di fondo con farmaci antinfiammatori sia per via inalatoria (fluticasone propionato), sia per via orale (montelukast), con scarso beneficio clinico.

All'età di sei anni la paziente viene pertanto inviata presso la nostra struttura per approfondimento diagnostico. All'esame obiettivo la piccola presentava buone condizioni cliniche generali, ma aveva tosse insistente, produttiva, con secrezioni dense e giallastre.



**Fig. 1:** Esame TAC del polmone con mezzo di contrasto. Evidenza di arteria brachiocefalica destra che decorre a cavaliere della trachea con lieve impronta della sua parete anteriore



**Fig. 2:** Ricostruzione multiplanare e tecnica di “rendering” 3D del tronco bovino da esame TC del polmone con mezzo di contrasto. Evidenza di origine comune dall’arco aortico del tronco anonimo e dell’arteria carotide comune di sinistra.

All’auscultazione del torace si repertavano molti rumori grossolani, verosimilmente a partenza dalle vie aeree superiori, in assenza di broncostenosi. I parametri vitali erano nella norma (saturazione di ossigeno: 97% in aria ambiente; frequenza cardiaca: 110 bpm; frequenza respiratoria: 20 atti/minuto).

La valutazione allergologica, il test del sudore, lo *screening* infettivologico, la valutazione immunologica e l’intradermoreazione alla Mantoux sono risultati tutti nella norma. A completamento dell’*iter* diagnostico, abbiamo richiesto la tomografia computerizzata del torace (TC) con mezzo di contrasto, che ha evidenziato decorso a cavaliere sulla trachea dell’arteria brachiocefalica destra, con conseguente lieve impronta sulla parete anteriore tracheale (figura 1).

Discusso il caso con i colleghi cardiocirurghi pediatrici, questi, all'osservazione delle immagini TC ottenute da ricostruzione multiplanare e tecnica di "rendering" 3D, hanno riscontrato anche la presenza di una anomalia dell'arco aortico e cioè di un "tronco bovino", che consiste nell'origine comune dall'arco aortico del tronco anonimo e dell'arteria carotide comune di sinistra (fig.2). Considerata la lieve entità della restrizione del lume tracheale da parte del vaso arterioso, si è deciso per il momento di non sottoporre la paziente ad intervento chirurgico correttivo, ma di continuare il *follow-up* clinico nel tempo, monitorando altresì la frequenza delle infezioni a carico delle vie aeree.

## DISCUSSIONE

Durante lo sviluppo fetale si formano sei paia di archi aortici primitivi. Ciò avviene in maniera sequenziale e cioè, non appena il successivo arco si forma, quello precedente regredisce.

I principali archi che poi persistono sono il quarto e il sesto.

Il quarto contribuisce all'origine di una porzione dell'arco aortico sinistro e dell'arteria succlavia destra; la porzione prossimale del sesto diventa il segmento mediale delle arterie polmonari, mentre la porzione distale forma il dotto arterioso (1). Durante la fase embrionale di sviluppo dell'arco aortico si possono realizzare un gran numero di anomalie cardiovascolari. Un anormale sviluppo dell'arco aortico può essere una causa rara, con prevalenza dell'1-2% nella popolazione generale, ma potenzialmente seria, di sintomi da compressione della trachea e/o dell'esofago. Tali malformazioni possono essere isolate o associarsi ad altri difetti intracardiaci o genetici (2). La più frequente malformazione dell'arco aortico levo-posto è il tronco bovino. La sua incidenza nella popolazione è riportata essere del 10-20%. Nella sua variante più frequente, l'arteria carotide comune di sinistra ha origine dal tronco brachiocefalico destro, mentre l'arteria succlavia di sinistra origina separatamente dall'arco aortico (3). Inizialmente considerata una normale variante anatomica, di recente la sua presenza è stata associata ad aumentata incidenza di patologie dell'aorta toracica, come aneurismi, che si possono presentare anche in giovane età (4). Le forme più severe di malformazioni aortiche vengono in genere identificate in epoca neonatale e segni e sintomi di presentazione clinica includono *distress* respiratorio severo, stridore, apnea e cianosi, con necessità anche di assistenza rianimatoria. Nelle forme meno severe, la diagnosi può essere posta in età più avanzata, quando, in genere, sintomi respiratori altrimenti inspiegati oppure occasionale disfagia conducono ad ulteriori indagini (5). Le manifestazioni cliniche sono in genere conseguenza della compressione esercitata sulle vie aeree e sull'esofago dal vaso posizionato in sede anomala.

I più frequenti sintomi sono le infezioni respiratorie ricorrenti, una tosse cronica spesso precoce e non responsiva a trattamenti medici usuali, la difficoltà nell'alimentazione con associata disfagia e talvolta crescita insoddisfacente (6). Circa 2/3 dei pazienti sono asintomatici e pertanto la diagnosi viene posta in seguito ad indagini eseguite per altre ragioni (7).

Nel nostro caso non c'è stato un esordio neonatale, ma già nei primi mesi di vita e durante tutto il primo anno la piccola ha presentato infezioni respiratorie delle alte e basse vie aeree che hanno richiesto un supporto terapeutico talvolta anche in sede di ricovero prolungato.

Dopo alcuni anni di benessere, la comparsa di tosse cronica, diurna e notturna, accessuale e scarsamente responsiva a trattamenti medici abituali, in assenza di una base allergologica, infettiva o immunologica e di una patologia polmonare cronica, ci ha indotto a praticare la TC del torace con mezzo di contrasto per escludere la presenza di anomalie anatomiche.

Il risultato di tale esame ci ha indotto a confermare che indagini come la TC del polmone con mezzo di contrasto svolgono un ruolo fondamentale nell'approccio diagnostico-terapeutico alle malformazioni vascolari (8). In base a criteri radiologici, le compressioni tracheali da malformazioni vascolari sono classificate in lievi (riduzione <20% del calibro tracheale), moderate (riduzione compresa tra il 20-40%) e severe (riduzione >40%). Le indicazioni al trattamento chirurgico sono rappresentate da (9,10):

- presenza di sintomi respiratori severi;
- presenza di uno o più sintomi respiratori che interferiscono con la vita quotidiana del paziente;
- mancato miglioramento dei sintomi con trattamento medico;
- presenza di comorbidità del paziente (ad esempio, obesità e/o asma bronchiale allergico).

Nel nostro caso abbiamo deciso di adottare un atteggiamento di attesa in quanto la nostra paziente non presentava alcuno dei criteri sopracitati. Inoltre, è verosimile che una compressione tracheale di lieve entità non predisponga a un rischio maggiore di complicanze respiratorie una volta superato il periodo critico dell'età prescolare, in cui le infezioni delle vie respiratorie sono più frequenti.

## CONCLUSIONI

Il presente caso clinico ci porta a riflettere che una tosse cronica, escluse le principali cause del sintomo, merita talvolta un ulteriore, attento approfondimento diagnostico, potendo nascondere quadri patologici che, per quanto rari, non sono di trascurabile importanza. Le malformazioni vascolari e polmonari vanno pertanto inserite nella diagnosi differenziale della tosse cronica del bambino e pertanto sempre ricercate.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Kellenberger CJ. *Aortic arch, malformations*. *Pediatr Radiol* 2010; 40: 876–884.
- (2) Bravo C, Gámez F, Pérez R, et al. *Fetal Aortic Arch Anomalies*. *J Ultrasound Med* 2016; 35: 237-251.
- (3) Layton KF, Kallmes DF, Cloft HJ, et al. *Bovine aortic arch variant in humans: clarification of a common misnomer*. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1541–1542.
- (4) Malone CD, Urbania TH, Crook SE, et al. *Bovine aortic arch: A novel association with thoracic aortic dilation*. *Clin Radiol* 2012; 67: 28.
- (5) Kussman BD, Geva T, McGowan FX, et al. *Cardiovascular causes of airway compression*. *Paediatr Anaesth*. 2004; 14: 60-74.
- (6) Valletta EA, Pregarz M, Bergamo-Andreis IA, et al. *Tracheoesophageal compression due to congenital vascular anomalies (vascular rings)*. *Pediatric Pulmonology* 1997; 24: 93–105.
- (7) Strife JL, Baumel AS, Dunbar JS, et al. *Tracheal compression by the innominate artery in infancy and childhood*. *Radiology* 1981; 139: 73-75.
- (8) Lee EY, Siegel MJ, Hildebolt CF, et al. *MDCT evaluation of thoracic aortic anomalies in pediatric patients and young adults: comparison of axial, multiplanar, and 3D images*. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 777-784.
- (9) Ghezzi M, Silvestri M, Sacco O, et al. *Mild tracheal compression by aberrant innominate artery and chronic dry cough in children*. *Pediatric Pulmonol* 2016; 51: 286-294.
- (10) Gardella C, Girosi D, Rossi G, et al. *Tracheal compression by aberrant innominate artery: clinical presentations in infants and children, indications for surgical correction by aortopexy, and short and longterm outcome*. *J Pediatr Surg* 2010; 45, 564-573.



# Cisti polmonari: “la lunga marcia”

*Pulmonary cysts: “the long march”*

---

**Andrea Farolfi<sup>1</sup>, Giulia Cammi<sup>2</sup>, Giovanna Riccipetioni<sup>3</sup>, Steven Rothemberg<sup>4</sup>, Sara Costanzo<sup>3</sup>, Nadia Puma<sup>5</sup>, Salvatore Zirpoli<sup>6</sup>, Gian Vincenzo Zuccotti<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Pneumologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST-FBF-SACCO, Milano*

<sup>2</sup> *Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST-FBF-SACCO, Università degli studi di Milano*

<sup>3</sup> *Dipartimento di Chirurgia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST-FBF-SACCO, Milano*

<sup>4</sup> *Pediatric Surgery, Rocky Mountain Hospital for Children, Denver, CO*

<sup>5</sup> *Unità Operativa di Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano*

<sup>6</sup> *Dipartimento di Radiologia e Neuroradiologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST-FBF-SACCO, Milano*

**Corrispondenza:** Andrea Farolfi **e-mail:** andrea.farolfi@asst-fbf-sacco.it

**Riassunto:** Il blastoma pleuro-polmonare (PPB) è la principale diagnosi differenziale delle malformazioni polmonari cistiche congenite (CPAM), dalle quali è impossibile differenziarlo su base clinico-radiologica.

Presentiamo un caso esordito con pneumotorace iperteso a 30 giorni di vita, con cisti multifocali, drenato e sottoposto a resezioni parziali, con diagnosi istologica iniziale di CPAM tipo 2. Il *follow-up* clinico-radiologico ha mostrato un aumento numerico e dimensionale delle lesioni; la revisione istologica ha evidenziato PPB di tipo I, trattato con chemioterapia. Dopo 5 anni di *follow-up* oncologico senza segni di ripresa della malattia, ma con ridotta tolleranza allo sforzo, la risonanza magnetica (RM) del torace ha evidenziato un aumento dimensionale delle lesioni, con rischio di pneumotorace recidivo. Sottoposto a lobectomia superiore destra e *wedge resection* delle cisti residue nel lobo medio e inferiore destro, l'esame istologico ha confermato la guarigione oncologica.

La RM di controllo ha evidenziato la normalizzazione del parenchima del polmone destro ed il paziente ha presentato sostanziale miglioramento della tolleranza allo sforzo. A fronte di un forte sospetto clinico di PPB e/o della non radicalità dell'exeresi, è necessario prevedere controlli ravvicinati con tomografia computerizzata e l'eventuale revisione della diagnosi istologica. La RM del torace è utile nel follow-up delle malformazioni e dei tumori del polmone nel bambino più grande. L'exeresi di cisti voluminose può essere associata ad un significativo miglioramento funzionale, anche in assenza di iperinflazione ostruttiva.

**Parole chiave:** blastoma pleuropolmonare, CPAM, resezione polmonare.

**Summary:** Pleuropulmonary blastoma (PPB) is the main differential diagnosis of congenital cystic pulmonary malformations (CPAM), and it is impossible to distinguish them on a clinical-radiological basis.

We present the case of a newborn with hypertensive pneumothorax at 30 days of life, with multifocal cysts, drained and subjected to partial resections, with histological diagnosis of CPAM type 2. Clinical-radiological follow-up showed an increase in number and dimension of cysts; the histological review showed type I PPB, and after the diagnosis the patient underwent chemotherapy. After 5 years of oncologic follow-up without signs of disease relapse, the patient was in good health but with poor tolerance to effort. Chest magnetic resonance (MR) showed an increase in size of the lesions, with risk of recurrent pneumothorax. He underwent upper right lobectomy and wedge resection of the residual cysts in the middle lobe and lower right lobe; the histology confirmed the absence of oncological relapse.

Control MR showed normalization of the right lung parenchyma and the patient presented a substantial improvement in exercise tolerance. In case of strong clinical suspicion of PPB and/or non-radicality of the exeresis, it is necessary to schedule close computed tomography controls and revision of the histological diagnosis.

Chest MR can be a valuable tool in school age children operated for malformations and tumors of the lung; the exeresis of bulky cysts may be associated with a significant functional improvement, even in the absence of obstructive hyperinflation.

**Keywords:** pleuropulmonary blastoma, CPAM, lung resection.

---

## INTRODUZIONE

Il blastoma pleuropolmonare (PPB) è il tumore polmonare primario maligno più frequente in età pediatrica (1). Dopo la creazione del Registro Internazionale del Blastoma Pleuropolmonare (IPPBR), la revisione dei casi ha dimostrato che alcune delle precedenti diagnosi di CPAM erano in realtà PPB di tipo I (2).

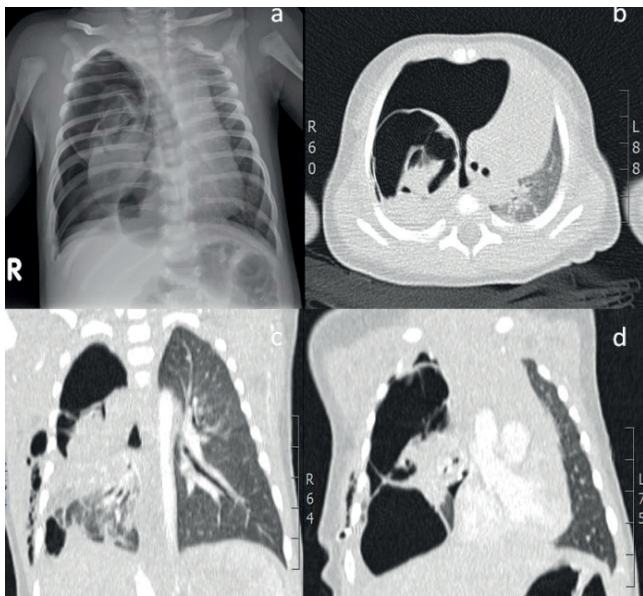
L'assenza di lesioni prenatali e l'esordio con pneumotorace (PNX) costituiscono elementi di sospetto clinico (3); la diagnostica per immagini non è dirimente e l'esame istologico insidioso (4). Non esistono linee guida sulla tempistica e le caratteristiche della diagnostica per immagini nel *follow-up* del paziente sottoposto a resezione per malformazione polmonare.

Le lesioni cistiche voluminose determinano un rischio di PNX iperteso, comprimono il parenchima circostante e possono alterare la contrattilità del diaframma. Benché la resezione del parenchima polmonare comporti in molti pazienti una diminuzione della tolleranza allo sforzo, l'exeresi di bolle voluminose può avere l'effetto netto di un significativo miglioramento (5). La descrizione del nostro caso evidenzia questa difficoltà diagnostica, nonché di gestione terapeutica.

## CASO CLINICO

M.L. nasce da genitori sani, da taglio cesareo a 41 settimane di gestazione, dopo gravidanza normodecorsa, con ecografie prenatali normali, peso neonatale adeguato e adattamento fisiologico alla vita extrauterina. Allattato al seno, presenta suzione vigorosa e crescita adeguata. Il 21/11/10, all'età di 30 giorni, M.L. esordisce con tosse e difficoltà respiratoria ingravescente. Condotto al pronto soccorso della clinica pediatrica V. Buzzi di Milano, appare irritabile, pallido, marezzato, tachipnoico e con rientramenti e rumori respiratori ridotti; la saturazione transcutanea di O<sub>2</sub> (SatO<sub>2</sub>) è 85%.

La radiografia (Rx) e la tomografia computerizzata (TC) del torace dimostrano la presenza di PNX iperteso destro con lesioni bollose a carico dei lobi superiore ed inferiore di destra, delle quali è impossibile precisare numero e dimensioni per il collasso del polmone (figura 1).

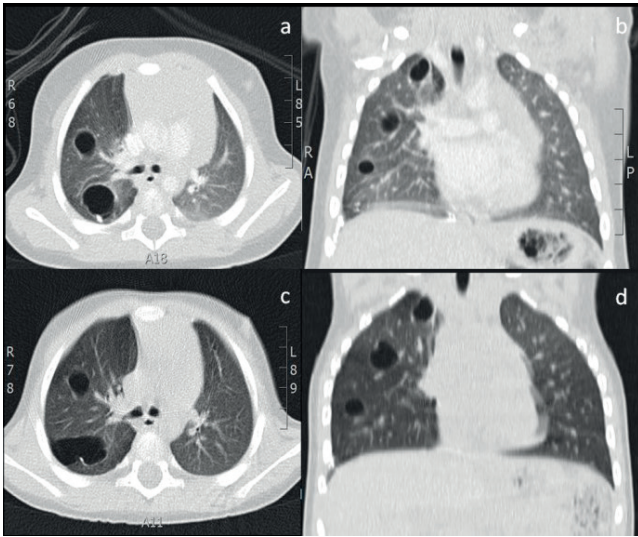


**Fig 1:** 1a. Rx torace: pneumotorace iperteso destro, con mediastino deviato a sinistra, addensamenti parenchimali e due lesioni bollose nel lobo superiore ed inferiore di destra. 1b. TC torace: lesioni bollose a carico di tutto il lobo superiore ed inferiore di destra, con diametro da pochi millimetri a 4 cm (d), prevalentemente a localizzazione sub-pleurica. Ventilazione residua nel lobo medio. Polmone sinistro normale.

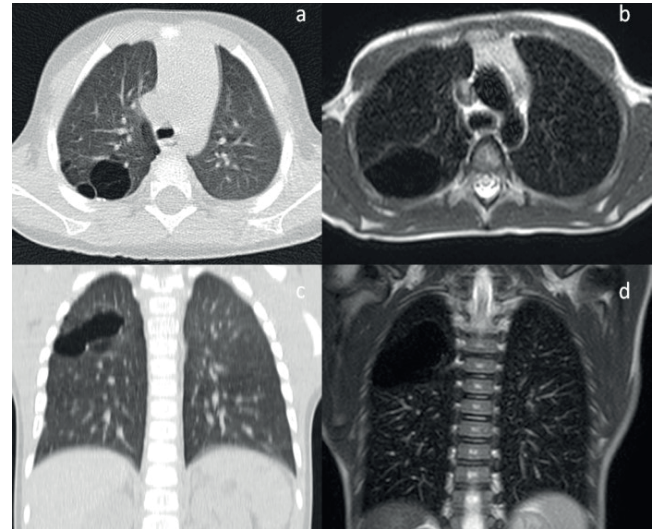
Immediatamente drenato, il 22/11/10 viene sottoposto a resezioni toracoscopiche multiple a carico del lobo superiore destro (LSD) e dei segmenti apicale e basali del lobo inferiore destro (LID), intese a prevenire la recidiva, risparmiando quanto più parenchima possibile (6).

La diagnosi istologica deponeva per CPAM di tipo 2 secondo Stocker, con infiammazione interstiziale cronica.

Nei mesi successivi il bambino sta bene, ma presenta scarso interesse per il cibo, si sazia rapidamente e spesso piange durante il pasto. Visto l'esordio con PNX iperteso, in assenza di una diagnosi prenatale, non essendo stata possibile una valutazione preoperatoria precisa di numero e sede delle lesioni e nell'impossibilità di garantire la radicalità dell'exeresi, si decide di eseguire una TC del torace a distanza di tre mesi dall'intervento e, verificata la natura multifocale delle lesioni, di ripetere l'esame dopo ulteriori 9 mesi, documentando un incremento numerico e dimensionale delle cisti (figura 2).



**Fig. 2:** Figure 2 a e b (immagini del 02/02/11): riscontro di 8 cisti totali a contenuto aereo, di cui, in queste sezioni, ne sono visibili tre. Al controllo del 10/11/11 (Figure 2 c e d) si riscontra aumento numerico e dimensionale delle lesioni cistiche (in totale 13 cisti a contenuto aereo nel polmone destro, con interessamento dei tre lobi). Polmone sinistro sempre normale.



**Fig. 3:** Confronto tra la TC del torace del 2012 e la RM del torace del 2017, dove appare evidente l'incremento dimensionale delle lesioni a livello del lobo superiore destro.

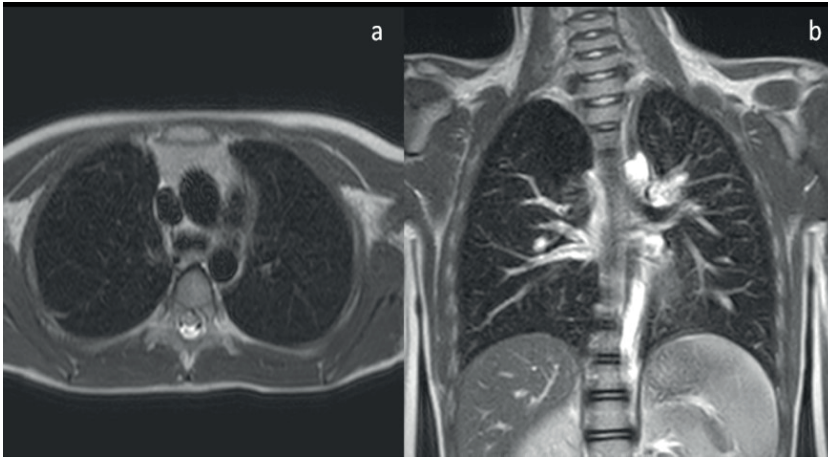
Viene pertanto eseguita una revisione del reperto istologico presso il Royal Brompton Hospital di Londra, con diagnosi di PPB di tipo I. M.L viene quindi inserito nel IPPBR e preso in carico presso il reparto di oncologia pediatrica dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. Data la natura evolutiva della malattia con insorgenza di nuove lesioni, la difficoltà tecnica ed il sacrificio di una quota molto importante di parenchima associati all'exeresi radicale, il bambino viene sottoposto a chemioterapia con 9 cicli di Vincristina, Actinomomicina D, Ifosfamida e Doxorubicina, combinazione usata per il trattamento dei sarcomi delle parti molli (7).

Ai controlli TC successivi le cisti polmonari risultano stabili per numero e dimensioni.

Pertanto, viene deciso di proseguire i controlli oncologici con Rx del torace dapprima ogni 3 mesi nel primo anno e successivamente ogni 4-6-8-12 mesi. M.L frequenta la scuola con continuità, si ammala poco e guarisce senza complicazioni, ma si affatica nelle attività scolastiche, non pratica sport di contatto e non viaggia in aereo per il rischio di PNX. Sensibilizzato alle graminacee, dal 2015 presenta oculorinite stagionale con asma lieve, ben controllata con fluticasone e salbutamolo, che assume in modo discontinuo. La spirometria e l'ecocardiogramma sono normali. A 7 anni, in relazione ad alcune diagnosi oncologiche tra i familiari della madre, si rivaluta il rischio di ripresa della malattia tumorale, lo stato funzionale ed il rischio di PNX mediante l'analisi genetica per la presenza di mutazioni germinali a livello del gene *DICER-1* (risultata negativa) e risonanza magnetica (RM) del torace, che ha documentato ingrandimento di alcune delle lesioni cistiche a carico del parenchima polmonare destro (sovrapponibile la TC torace eseguita subito dopo) (figura 3). TC torace 31/10/12 RM torace 27/4/17.

La gran parte della malattia interessava il LSD e la cisti principale, a livello del segmento apico-dorsale in sede sub-pleurica, costituiva un rischio per lo sviluppo di PNX iperteso; l'iperespansione del LSD con compressione di lobo medio (LM) e LID ed il possibile impatto sulla configurazione dell'emidiaframma destro potevano contribuire all'intolleranza allo sforzo (8). A seguito di una valutazione multidisciplinare con chirurghi, oncologi, radiologi ed istopatologici e dopo aver discusso il caso in un consesso di 12 esperti internazionali a Kuhtai, il 12/7/18, all'età di 8 anni, M.L viene sottoposto a lobectomia superiore destra e *wedge resection* delle cisti del LM e LID per via toracoscopica.





**Fig. 4:** Non apprezzabili lesioni cistiche a contenuto aereo nel polmone destro, né aree consolidative del parenchima polmonare bilateralmente.

All'esame istologico non vi è ricorrenza di PPB. M.L sta bene, la capacità polmonare totale (TLC) è normale, con iperinflazione compensatoria e capacità vitale lievemente inferiore al predetto; la tolleranza allo sforzo è in deciso miglioramento. Alla RM torace dell'8/1/19 non risultano più apprezzabili lesioni cistiche nel polmone destro, né aree consolidative del parenchima polmonare bilateralmente (figura 4).

Il 5/5/19 la madre scrive: "M. ieri è arrivato secondo alle gare

studentesche di corsa degli 80 metri... su 35" e il 10/6/19: "Mi sono fatta coraggio ed ecco il nostro primo volo tutti insieme! Questo sogno ha preso forma!".

## DISCUSSIONE

Il PPB, seppur raro (1/250.000 nati vivi), è il tumore polmonare primario maligno più frequente in età pediatrica (1).

Il 65% dei pazienti mostra una mutazione eterozigote germinale del gene *DICER-1* (9), coinvolto nella morfogenesi del polmone, nella progressione del ciclo cellulare e nella tumorigenesi; la mutazione è anche associata allo sviluppo di altri tumori, quali cisti polmonari, nefroma cistico, tumori tiroidei, rhabdomyosarcoma embrionale, tumori neuroectodermici primitivi, polipi intestinali giovanili, medullo-epitelioma intraoculare, amartoma condro-mesenchimale nasale e tumori ovarici a cellule di Sertoli-Leydig (9). Sono descritti tre tipi di PPB: I o puramente cistico, II o misto (cistico/solido) e III solido (4).

La progressione dal I al III tipo è ben documentata e i tassi di sopravvivenza a 5 anni sono del 91% per PPB di tipo I, 71% per PPB tipo II e 53% per PPB tipo III (4). I PPB sono radiologicamente indistinguibili dalle CPAM, classificate in 5 tipi: tipo 0 (bronchiale), tipo 1 (bronchiale/bronchiolare con cisti >2 cm di diametro), tipo 2 (bronchiolare, caratterizzato da multiple piccole cisti), tipo 3 (bronchiolare/alveolare, con aspetto solido) e tipo 4 (acinare, con cisti periferiche a pareti sottili e spesso multi-loculate) (10).

Nelle ultime due decadi la maggior parte delle CPAM è stata diagnosticata in epoca prenatale (1/25.000-35.000 nati vivi). Mentre in letteratura vi è unanimità sull'indicazione all'exeresi chirurgica delle malformazioni sintomatiche, vi è invece grande dibattito sulla gestione delle lesioni asintomatiche alla nascita (>75%) (11). Il trattamento può essere conservativo (nell'ipotesi di una regressione spontanea, fino alla comparsa dei sintomi o all'aumento dimensionale delle cisti) o chirurgico.

Gli autori che sostengono l'exeresi anche delle lesioni asintomatiche giustificano tale approccio con il rischio aumentato di infezioni ricorrenti, PNX, morbidità operatoria in emergenza e trasformazione maligna (PPB e carcinoma bronchiolo-alveolare) (11). Nei bambini con diagnosi radiologica di CPAM il rischio di PPB raggiunge il 4% (1), rischio che nemmeno l'exeresi radicale può azzerare a causa del potenziale sviluppo neoplastico a livello del tessuto polmonare residuo (12). È stato proposto un algoritmo per la diagnosi differenziale tra CPAM e PPB: deporrebbero per PPB la presentazione con PNX, la presenza di cisti complesse, bilaterali o multifocali e la mutazione del gene *DICER-1*, mentre deporrebbero per CPAM la diagnosi prenatale, la presenza di un vaso afferente (lesioni miste CPAM-sequestro polmonare) e l'ipe-



rinflazione polmonare (4). Nel nostro caso, poiché l'esordio con PNX iperteso all'età di 30 giorni in assenza di anomalie prenatali e la natura multifocale delle lesioni erano fortemente suggestivi di PPB, data l'impossibilità di stabilire il numero e l'estensione delle lesioni preoperatorie e di garantire la radicalità dell'exeresi, si è deciso di eseguire una TC del torace a breve distanza dall'intervento chirurgico e di ripeterla dopo alcuni mesi. Non esistono in letteratura indicazioni sulla tempistica e la metodica di *imaging* dopo resezione polmonare per CPAM ed in generale dopo lobectomia polmonare in assenza di sintomi emergenti.

La possibilità attuale di effettuare una TC del torace con bassa esposizione a radiazioni ionizzanti (pari a 0.4 mSv) può far riconsiderare la questione. La terapia del PPB di tipo I senza estensione extrapolmonare è costituita dall'exeresi radicale con margini liberi.

La chemioterapia si esegue se l'exeresi è radicale ma vi è estensione extrapolmonare alla diagnosi, se l'exeresi è radicale ma la neoplasia è di tipo II o III anche se solo intrapolmonare e se sono presenti residui microscopici dopo chirurgia iniziale (7). Nel nostro caso l'exeresi radicale, difficile e rischiosa, avrebbe portato al sacrificio di una quota molto importante del parenchima polmonare destro; ciò, unito alla natura evolutiva della malattia con comparsa di nuove cisti, ha condotto alla decisione di eseguire la chemioterapia. Il *follow-up* radiologico è stato effettuato inizialmente con la TC del torace e poi con la Rx.

Il caso di M.L conferma la scarsa sensibilità della radiografia standard. La RM del torace, effettuabile senza contrasto e senza sedazione in bambini di età scolare, si è dimostrata una metodica sicura, sensibile e specifica nel *follow-up* del paziente sottoposto a resezioni polmonari per malformazioni cistiche (13), può essere utile nel *follow-up* di lungo periodo (11) e assieme a TC e Rx del torace standard può contribuire alla valutazione dei pazienti oncologici con lesioni polmonari.

Tutti gli studi concordano nell'affermare che la lobectomia è ben tollerata e rappresenta l'intervento chirurgico più frequente (6). Circa il 20% dei pazienti presenta ridotta tolleranza allo sforzo, circa il 50% ha un difetto restrittivo ed alcuni hanno lieve deficit ostruttivo ed iperinflazione persistente.

In uno studio controllato, i bambini sottoposti a resezione dimostravano ridotta tolleranza allo sforzo oltre la soglia aerobica (14). In letteratura, sempre più diffusi, soprattutto in caso di malattia bilaterale o multifocale, sono quegli approcci chirurgici volti a risparmiare tessuto polmonare sano, come segmentectomia e *wedge resection*; queste, rispetto alla lobectomia, non sembrano presentare differenze in termini di complicanze acute post-operatorie, degenza ospedaliera e complicanze a lungo termine e sembrano essere efficaci quanto la lobectomia per quanto riguarda il rischio di malattia residua o recidiva (6).

Nella nostra esperienza la resezione di cisti polmonari in pazienti con gravissima iperinflazione da esiti di displasia broncopolmonare ha comportato un drammatico miglioramento dell'ossigenazione e della tolleranza allo sforzo (dato non pubblicato). Negli adulti affetti da enfisema, con intolleranza allo sforzo e lesioni nei lobi superiori, la resezione si associa a miglioramento della resistenza e della sopravvivenza (5).

In M.L. il LSD era di volume aumentato ed esercitava lieve compressione su LM e LID.

La lobectomia superiore destra con resezione focale delle altre cisti ha determinato una riexpansione armonica del LM e del LID, che occupano l'intero emitorace; la TLC è normale con iperinflazione compensatoria e la capacità vitale è solo lievemente inferiore al già menzionato. La tolleranza allo sforzo è sostanzialmente aumentata. Non appena possibile verrà effettuato un test massimale cardiorespiratorio. Difficile dire se il solo rischio di PNX, in assenza di tutte le altre considerazioni, sarebbe stato sufficiente a porre indicazione all'intervento chirurgico; la prassi generale, nel nostro centro, nei pazienti con displasia bollosa, è di intervenire in occasione dell'eventuale recidiva; nei pazienti con pneumatocele si tende generalmente ad un approccio conservativo.

Non vi sono studi sugli effetti a lungo termine della pleurodesi nel bambino.

## CONCLUSIONI

Il caso di M.L ci insegna che, a fronte di un sospetto clinico forte di PPB e/o della non radicalità dell'exeresi, pur in presenza di una diagnosi istologica di CPAM, è necessario prevedere controllo TC ravvicinato e rivedere la diagnosi istologica. Inoltre, dimostra che la RM può essere di grande utilità nel *follow-up* di lungo periodo e che l'exeresi di cisti voluminose, eliminando l'effetto di compressione sui lobi adiacenti e migliorando configurazione, contrattilità e accoppiamento neuro-meccanico dell'emidiaframma (5), può essere associata ad un significativo miglioramento funzionale, anche in assenza di iperinflazione ostruttiva. Lo studio ecografico o con RM preoperatoria del diaframma (15) potrà fornirci strumenti di predizione dell'effetto funzionale della resezione. L'approccio multidisciplinare, la discussione collegiale ed il coinvolgimento della famiglia nel processo decisionale costituiscono una garanzia per la salute del paziente e l'arricchimento culturale dei medici.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Priest JR, Williams GM, Hill DA, et al. *Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy*. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 14-30.
- (2) Hill DA, Dehner LP. *A cautionary note about congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM) type 4*. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 554-555.
- (3) Feinberg A, Hall NJ, Williams GM, et al. *Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from Type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features?* *J Pediatr Surg* 2016; 51: 33-37.
- (4) Messinger YH, Stewart DR, Priest JR, et al. *Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry*. *Cancer* 2015; 121: 276-285.
- (5) MA Edwards. *The National Emphysema Treatment Trial*. *Thorac Surg Clin* 2009; 19: 169-185.
- (6) Leblanc C, Baron M, Desselas E, et al. *Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use*. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 1559-1571.
- (7) Bisogno G, Brennan B, Orbach D, et al. *Treatment and prognostic factors in pleuropulmonary blastoma: An EXPeRT report*. *Eur J Cancer* 2014; 50: 178-184.
- (8) Estenne M. *Effect of lung transplant and volume reduction surgery on respiratory muscle function*. *J Appl Physiol* (1985) 2009; 107: 977-986.
- (9) Dehner LP, Messinger YH, Schultz KA, et al. *Pleuropulmonary Blastoma: Evolution of an Entity as an Entry into a Familial Tumor Predisposition Syndrome*. *Pediatr Dev Pathol* 2015; 18: 504-511.
- (10) Langston C. *New concepts in the pathology of congenital lung malformations*. *Semin Pediatr Surg* 2003; 12: 17-37.
- (11) Annunziata F, Bush A, Borgia F, et al. *Congenital Lung Malformations: Unresolved Issues and Unanswered Questions*. *Front Pediatr* 2019; 7: 239.
- (12) Papagiannopoulos KA, Sheppard M, Bush AP, et al. *Pleuropulmonary blastoma: is prophylactic resection of congenital lung cysts effective?* *Ann Thorac Surg* 2001; 72 :604-605.
- (13) Zirpoli S, Munari AM, Primolevo A, et al. *Agreement between magnetic resonance imaging and computed tomography in the postnatal evaluation of congenital lung malformations: a pilot study*. *Eur Radiol* 2019; 29: 4544-4554.
- (14) Sritippayawan S, Treerojanapon S, Sanguanrungrasirikul S, et al. *Pulmonary function and exercise capacity in children following lung resection surgery*. *Pediatr Surg Int* 2012; 28: 1183-1188.
- (15) Gorman RB, McKenzie DK, Butler JE, et al. *Diaphragm length and neural drive after lung volume reduction surgery*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172: 1259-1266.

## **RINGRAZIAMENTI**

Desidero ringraziare Andrew Bush MD FRCP FRCPCH, Professor of Paediatric Respiriology, Imperial College & Consultant Paediatric Chest Physician, Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust: alleato sicuro nelle battaglie difficili... ed Alessandro Palleschi, Fondazione IRCCS Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Unità Operativa di Chirurgia Toracica e dei Trapianti di Polmone: prezioso avvocato del diavolo.

# Un caso di tubercolosi disseminata con malnutrizione e ascite in una bambina di 2 anni: considerazioni cliniche e diagnostiche

*A case of disseminated tuberculosis with malnutrition and ascites in a 2-year-old girl: clinical and diagnostic considerations*

Francesco Miconi<sup>1,2</sup>, Federica Celi<sup>1</sup>, Susanna Esposito<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unità di Pediatria, Ospedale Santa Maria, Terni;

<sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Perugia, Perugia;

<sup>3</sup>Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Università di Parma, Parma

**Corrispondenza:** Susanna Esposito **e-mail:** susannamariaroberta.esposito@unipr.it

**Riassunto:** Viene descritto il caso di una tubercolosi disseminata con ascite e malnutrizione in una bambina di 2 anni di origine marocchina. Gli autori sottolineano l'importanza di sospettare sempre la tubercolosi in caso di pazienti con malnutrizione provenienti da aree geografiche in cui la malattia tubercolare è ancora endemica. Viene sottolineata l'importanza del sospetto clinico e degli esami radiologici nell'inquadramento dell'infezione. Nel nostro caso l'ecografia addominale ha evidenziato un versamento corpuscolato tra le anse intestinali e la tomografia computerizzata di torace, addome e pelvi ha consolidato il sospetto diagnostico.

**Parole chiave:** Tubercolosi, Ascite, Malnutrizione.

**Summary:** The case of a disseminated tuberculosis with ascites and malnutrition is described in a 2-year-old girl of Moroccan origin. The authors stress the importance of always suspecting tuberculosis in patients with malnutrition from geographic areas where tuberculosis is still endemic. The importance of clinical suspicion and radiological examinations in the framing of the infection is underlined. In our case, abdominal ultrasound showed a corpuscular effusion between the intestinal loops and the chest and abdomen computed tomography scan consolidated the suspected diagnosis.

**Keywords:** Tuberculosis, Ascites, Malnutrition.

## INTRODUZIONE

La tubercolosi è una patologia in costante crescita negli ultimi anni, in particolare nelle aree geografiche con le peggiori condizioni socioeconomiche e igienico-sanitarie, ma lo è anche nei paesi sviluppati. Ancora oggi è la seconda causa di morte da malattia infettiva dopo l'infezione da HIV; pertanto, è fondamentale identificare i soggetti infetti e coloro che hanno sviluppato la malattia.

I bambini hanno spesso colture negative e risultati negativi al test con la tubercolina; la diagnosi può pertanto essere insidiosa. Frequenti sono anche le manifestazioni atipiche (1). Molti casi e relazioni sono stati scritti riguardo la tubercolosi polmonare, ma le manifestazioni cliniche della patologia possono essere le più diverse e il sospetto diagnostico dovrebbe essere presente ogniqualvolta si rilevi un quadro di malnutrizione o ascite in un bambino.

La patologia resta ad oggi largamente sottodiagnosticata e sottonotificata nel mondo, specie nella prima infanzia, e valutare l'esposizione domestica potrebbe essere una misura preventiva efficace (2).

## PRESENTAZIONE DEL CASO

Giunge in visita presso il nostro reparto una bambina di 2 anni di origine marocchina. È nata a termine, ha effettuato le vaccinazioni di legge e ha una storia patologica remota non significativa. È rientrata dal Marocco 4 mesi orsono. I genitori riferiscono l'insorgenza da circa 2 settimane di marcata distensione addominale con ascite associata a stipsi, trattata a domicilio con scarso beneficio dapprima con microclismi quotidiani e poi con macrogol.





**Fig. 1:** La bambina all'ingresso in reparto. Sono evidenti l'ascite e l'ipotrofia muscolare.

In ingresso le condizioni generali sono discrete e la bambina si presenta vigile e reattiva. È apiretica e con parametri vitali nei limiti per l'età. Ha cute e mucose pallide, una marcata distensione addominale con circonferenza addominale di 53.5 cm in assenza di dolorabilità alla palpazione e con peristalsi presente ed ipertimpanismo alla percussione in sede mesogastrica e ipogastrica (figura 1).

L'attività cardiaca è ritmica e si apprezzano rari rantoli fini all'auscultazione polmonare, con lieve riduzione del murmure in sede apicale destra anteriormente. Il faringe è roseo ed è palpabile una microadenia inguinale e laterocervicale bilateralmente. La bambina presenta segni di distrofia a livello degli arti, più marcata agli arti inferiori, ed escoriazioni a livello delle grandi labbra, associate a linfadenomegalia inguinale bilaterale. Ha inoltre una ipotrofia delle masse muscolari dei 4 arti. All'ecografia addominale si evidenzia abbondante falda fluida endoperitoneale, in parte corpuscolata, con aspetto collabito delle anse intestinali nei quadranti centrali dell'addome, con distensione di ansa ileale in fianco sinistro e nel colon discendente e abbondante meteorismo colico. La radiografia diretta dell'addome mostra marcata distensione meteorica intestinale con abbondanti residui fecali.

All'emocromo in ingresso si rileva leucocitosi linfocitaria con anemia (Hb 8.6 g/dl) microcitica (MCV 58.5 fl), ipocromica (MCH 17.8 pg), sideropenica (ferritina 24.2 ng/ml) e normorigenerativa (reticolociti 11.5). L'acido folico e la vitamina B 12 sono nei limiti (rispettivamente 7.4 ng/ml e 274 pg/ml). Si osserva ipoalbuminemia (3.2 g/dl), aumento degli indici di flogosi (PCR 6.6 mg/dl), ipergammaglobulinemia relativa (gammaglobuline 24.5%, v.n. 11-21% all'elettroforesi siero-proteica) ed ipovitaminosi D (4.86 ng/ml). Il calcio e il fosforo risultano normali. L'ipoalbuminemia, l'anemia e la distrofia muscolare suggeriscono una malnutrizione. Il peso è di 10.6 kg, al 3°-15° centile per l'età, e la lunghezza di 87 cm, al 50° centile. Risultano negativi la sierologia per le epatiti A, B e C e per l'HIV, la ricerca di Adenovirus e Rotavirus, come pure la coprocoltura per Salmonella, Shigella e Campylobacter, l'esame parassitologico delle feci e il sangue occulto fecale. Negativi anche lo screening per la celiachia e le IgE specifiche per alimenti. Lo striscio di sangue periferico non ha evidenziato alterazioni morfologiche.

Si procede con una tomografia computerizzata (TC) di torace, addome e pelvi con mezzo di contrasto iodato, che rileva una grossolana lesione in sede mediale nel lobo medio del polmone destro, che dalla regione ilare si estende fino alla base pleurica, a densità fluida-sovrafluida, di dimensioni 32 x 26 mm, ad ampio contatto pleurico, con alcune bolle aeree nel contesto e dotata di parete che esibisce *enhancement* e con parenchima polmonare contiguo atelettasico. In sede mediastinica paratracheale destra inoltre è presente una analoga formazione a densità fluida-sovrafluida colliquata e dotata di parete del diametro di circa 2 cm, da scrivere a linfonodo colliquato. Multiple linfadenopatie sono pure apprezzabili nel mediastino posteriore, in sede epifrenica e mammaria. Il parenchima polmonare presenta disventilazione alle basi bilateralmente con strie in sede basale sinistra e modesto addensamento pleurico in sede apicale nel lobo inferiore destro. Una abbondante falda di versamento peritoneale corpuscolato occupa tutti i recessi addominali con compressione delle anse intestinali, prevalentemente del tenue. Il peritoneo appare diffusamente ispessito e presenta multiple modularità adese; sono inoltre apprezzabili linfonodi aumentati di volume a livello del ventaglio mesenterico, in sede lombo-aortica e inguinale. Gli organi parenchimatosi addominali non presentano alterazioni densitometriche.

Il quadro clinico-radiologico risulta compatibile con una infezione tubercolare disseminata. Si procede quindi al drenaggio eco-guidato del versamento peritoneale con un catetere da 6F posizionato in fossa iliaca destra. Il liquido peritoneale risulta essere un essudato. Nei giorni successivi alla paracentesi sono stati somministrati albumina e diuretico per trattare l'ipoalbuminemia iniziale e prevenirne il peggioramento. La bambina viene sottoposta a clisteri seriatati per regolarizzare l'alvo. Una volta verificata la riduzione del versamento peritoneale con una ecografia addominale di controllo, si procede alla rimozione del drenaggio sotto guida fluoroscopica dopo 5 giorni. Successivamente viene medicato il punto di ingresso. Si è osservata una riduzione della circonferenza addominale e una progressiva regolarizzazione dell'alvo.

Per escludere un coinvolgimento tubercolare meningo-encefalico si è eseguita una rachicentesi, con riscontro di liquor limpido, acellulare e negativo agli esami microbiologici. La rachicentesi trova indicazione data la relativa incapacità dei bambini di limitare l'infezione primaria da *Mycobacterium tuberculosis* (3). Tre aspirati gastrici risultano tutti positivi per BK-DNA tramite il test di amplificazione genomica. Il quantiferon risulta positivo, come pure l'intradermoreazione di Mantoux.

Si inizia pertanto la terapia antitubercolare con isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo. Si fornisce supplemento di vitamina B6 e si notifica il caso.

Si effettua lo *screening* per l'infezione tubercolare con intradermoreazione di Mantoux e radiografia del torace nei conviventi della bambina, che risulta positivo nel fratello di 5 anni, che presenta una tubercolosi polmonare primaria, e nei genitori, che presentano invece una infezione tubercolare senza malattia.

La bambina viene posta in isolamento aereo. Viene effettuata una visita oculistica per il monitoraggio in corso di terapia con etambutolo, che risulta nella norma. In relazione alla anemia microcitica sideropenia si è intrapresa terapia con ferro ferroso per via orale, con progressivo miglioramento. È stato garantito un supplemento di vitamina D e vitamina B6 per via orale.

Durante la degenza le condizioni della piccola sono progressivamente migliorate, con riduzione degli indici di flogosi (PCR 1.9 mg/dl alla dimissione) e della circonferenza addominale (53.5 cm in ingresso e 47 cm alla dimissione). Le ecografie seriate hanno confermato un lieve decremento della falda fluida endo-addominale. Gli aspirati gastrici di controllo sono risultati negativi sia all'esame microscopico diretto, sia alle analisi di amplificazione genomica.

Sono stati programmati 2 mesi di terapia con isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo seguiti da 4 mesi con isoniazide e rifampicina e dei controlli clinici seriatati in corso di terapia, come da indicazioni terapeutiche della WHO (4). Nel trattamento della malattia extra-polmonare si è fatto riferimento ai regimi usati nelle forme di tubercolosi polmonare severa. Il supplemento di vitamina B6 è stato dato in relazione alla malnutrizione iniziale e al trattamento con isoniazide, che esponeva la paziente al rischio di carenza vitaminica (5).

Il *follow-up* è tuttora in corso per monitorare la risposta alla terapia, la *compliance* ed eventuali eventi avversi, in collaborazione col pediatra di famiglia.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

La malattia tubercolare va sempre sospettata in caso di malnutrizione di natura da determinare, soprattutto in pazienti provenienti da aree geografiche in cui la tubercolosi è ancora largamente presente, specie in rapporto alle scadenti condizioni igienico-sanitarie. I bambini nella prima infanzia sviluppano più frequentemente la malattia dopo l'infezione e sono spesso il caso indice di un nucleo familiare infetto (6).

Come ha dimostrato il nostro caso in discussione, è necessario integrare il quadro clinico con quello laboratoristico e radiologico per inquadrare correttamente la malattia. L'ascite in età pediatrica è solitamente secondaria a disfunzione epatica, renale o cardiaca; tuttavia l'accumulo di essudato in cavità peritoneale impone di considerare l'infezione tubercolare nella diagnosi differenziale (7).

Sia nel bambino, sia nell'adulto, non vanno sottovalutate le forme extra-polmonari e disseminate. Il coinvolgimento peritoneale in particolare si presenta all'ecografia addominale con un ispessimento ipoecogeno e nodulare, spesso associato all'ascite.

L'ecografia ha un ruolo centrale nel porre il sospetto diagnostico di tubercolosi peritoneale e nel guidare il drenaggio del liquido ascitico (8). Il quadro radiologico potrà poi essere completato dalle immagini TC, che permettono di visualizzare in modo più accurato il versamento e i linfonodi colliquati.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Chiappini E, Lo Vecchio A, Garazzino S, et al. *Recommendations for the diagnosis of pediatric tuberculosis.; Italian Pediatric TB Study Group.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016; 35: 1-18.
- (2) Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, et al. *Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study.* Lancet Glob Health 2014; 2: e453-e459.
- (3) Principi N, Esposito S. *Diagnosis and therapy of tuberculous meningitis in children.* Tuberculosis (Edinb) 2012; 92: 377-383.
- (4) World Health Organization. *World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children.* 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK214449/>
- (5) Principi N, Galli L, Lancella L, et al. *Recommendations Concerning the First-Line Treatment of Children with Tuberculosis.* Pediatric Drugs 2016; 18: 13-23.
- (6) Lamb GS, Starke JR. *Tuberculosis in Infants and Children* Microbiol Spectr 2017; 5. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0037-2016.
- (7) Bavdekar A, Thakur N. *Ascites in Children.* Indian J Pediatr, 2016; 83: 1334-1340.
- (8) Mbengue A, Ndiaye AR, Amar NI, et al. *Ultrasonography of peritoneal tuberculosis.* J Ultrason 2019; 19: 98-104.



# La clinica non mente

## *The importance of the clinic*

---

**Sonia Bianchini<sup>1, 2</sup>, Susanna Esposito<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Unità di Pediatria, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

<sup>2</sup>Università di Perugia

<sup>3</sup>Ospedale dei Bambini Pietro Barilla, Università di Parma

**Corrispondenza:** Susanna Esposito **e-mail:** susannamariaroberta.esposito@unipr.it

**Riassunto:** Con il termine *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) – related diseases* sono indicate un insieme di condizioni respiratorie patologiche che non soddisfano completamente i criteri della fibrosi cistica (FC). Le bronchiectasie sono una patologia suppurativa polmonare con manifestazioni fenotipiche eterogenee e che riconosce multiple eziologie.

Di seguito riportiamo il caso di un ragazzo con bronchiectasie persistenti in un quadro di patologia correlata ad alterazione del gene *CFTR*. Le patologie *CFTR*-correlate rappresentano una sfida diagnostico – terapeutica e necessitano un approccio multidisciplinare da adattare *ad personam* sulla base dell'andamento clinico e della risposta del singolo soggetto.

**Parole chiave:** patologie correlate alla mutazione del gene *CFTR*; fibrosi cistica; bronchiectasie.

**Summary:** With the term *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) – related diseases*, a wide heterogeneous respiratory condition which does not completely satisfy diagnostic criteria for cystic fibrosis is indicated. Bronchiectasis is a suppurative lung disease with heterogeneous phenotypic features and with multiple aetiology.

We report on the case of a boy with bronchiectasis and a *CFTR* – related disease. *CFTR* – related diseases represent a diagnostic and therapeutic challenge and need a multidisciplinary approach, which should be individualized and adapted on the base of the specific subject response.

**Keywords:** *CFTR*-related disease; Cystic Fibrosis; bronchiectasis.

---

## INTRODUZIONE

Con il termine *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) – related diseases* sono indicate un insieme di condizioni respiratorie patologiche che non soddisfano completamente i criteri della fibrosi cistica (FC), né si trasmettono con un'eredità puramente mendeliana.

Anche se la mutazione del *CFTR* può determinare un ruolo nella patogenesi di queste condizioni, più frequentemente entrano in gioco influenze multifattoriali, ambientali e genetiche non correlate al *CFTR* (1).

I soggetti che rientrano in questa categoria possono presentare una o più caratteristiche tipiche dei soggetti con FC, ma senza l'associazione di: 1) caratteristiche cliniche, 2) un parente con FC, 3) *screening* neonatale positivo e 4) anomalia del gene *CFTR* (2).

La severità della patologia dei soggetti affetti da patologie correlate al gene *CFTR* dipende dalla sensibilità dei singoli organi alla disfunzione del *CFTR*, che è influenzata dal tipo di mutazione (1).

Le bronchiectasie sono una patologia suppurativa polmonare con manifestazioni fenotipiche eterogenee, descritte per la prima volta nel 1819 da Laenec (3). La diagnosi delle bronchiectasie avviene attraverso la tomografia computerizzata (TC) polmonare ad alta risoluzione.

Sono numerose le cause di bronchiectasie: FC, anomalie ciliari, immunodeficienze, ostruzioni (corpi estranei, neoplasie), infezioni (polmoniti) e deficit di  $\alpha$ 1-antitripsina.

Le bronchiectasie possono riconoscere multiple eziologie, ma il percorso comune coinvolge una complessa interazione tra ospite, patogeni respiratori e fattori ambientali.



Questa interazione induce un circolo vizioso di infezioni respiratorie ripetute, infiammazione delle vie aeree e rimodellamento tissutale, con conseguente alterata *clearance* delle vie respiratorie e distruzione della parete bronchiale, che determinano ostruzione delle vie respiratorie (4). La presenza di muco all'interno delle vie respiratorie favorisce la crescita di numerosi microrganismi, tra i quali predominano *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) e *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*); meno frequenti sono i Gram positivi (*Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, anche meticillino resistente) e raramente micobatteri non tubercolari (5).

Di seguito riportiamo il caso di un ragazzo con bronchiectasie persistenti in un quadro di patologia correlata ad alterazione del gene *CFTR*.

## CASO CLINICO

L. B. 16 anni, primogenito, con decorso neonatale nella norma, ha presentato ostruzione nasale e tosse fin dai primi mesi di vita. A 7 mesi ha necessitato il primo ricovero per bronchite con broncospasmo. Successivamente fino ai 9 anni di età ha manifestato 25 episodi di infezione delle basse vie respiratorie, 12 dei quali sottoposti a trattamento antibiotico e 7 dei quali identificabili come broncopolmoniti documentate radiologicamente, generalmente in sede bibasilarare con una lieve prevalenza destra; in uno di questi episodi era stato segnalato un versamento pleurico associato.

Anamnesi familiare negativa per patologie di rilievo e per allergie. Il ragazzo non fuma e non è sottoposto a fumo passivo. Al domicilio risultano un cane e un gatto.

Nonostante l'anamnesi significativa, L.B. non è stato sottoposto ad indagini approfondite ad eccezione di uno *screening* immunologico di primo livello (immunoglobuline sieriche) ed esecuzione di un test del sudore, risultati nella norma. Il bambino era stato etichettato come affetto da infezioni respiratorie ricorrenti senza deficit immunologici associati, compatibile con la maggior suscettibilità alle infezioni dovuta alla giovane età. Dopo un periodo di relativo benessere di circa 5 anni, L.B. ha presentato un nuovo episodio di riacutizzazione respiratoria caratterizzato da febbre, tosse ed astenia ed è stato condotto nel Pronto Soccorso della S.C. Clinica Pediatrica dell'Ospedale Santa Maria della Misericordia di Perugia. All'arrivo il ragazzo si trovava in buone condizioni generali anche se pallido, lievemente astenico, con *distress* respiratorio di grado moderato (rientramenti al giugulo ed intercostali, frequenza respiratoria di 36 atti/min, frequenza cardiaca 100 bpm, saturazione 93% in aria) ed un quadro di ipofonesi diffusa su tutto l'ambito polmonare con rantoli fini bibasilarari. Gli indici di flogosi risultavano modicamente aumentati (leucociti 12160/mm<sup>3</sup>, con neutrofilii 70,6%) e la radiografia del torace indicava un addensamento in campo medio-basale destro, perilare e basale sinistro. È stato predisposto il ricovero ed iniziata immediatamente una duplice terapia antibiotica con cefotaxime endovena (100 mg/Kg/die in 3 dosi) e claritromicina orale (15 mg/kg/die in 2 dosi).

Dopo un iniziale miglioramento clinico e laboratoristico nelle 48 ore successive l'ingresso, si è assistito ad un nuovo peggioramento clinico, confermato anche dall'aumento degli indici di flogosi.

Per tale motivo, la terapia antibiotica è stata modificata sostituendo cefotaxime con meropenem endovena (100 mg/Kg/die in 3 dosi), aggiungendo vancomicina endovena (40 mg/kg/die in 3 dosi) e proseguendo claritromicina orale.

Il ragazzo durante il ricovero è stato sottoposto ad una TC polmonare con mdc, che ha mostrato un addensamento del lobo medio con incluse bronchiectasie ed aspetti ad "albero in fiore" a livello del segmento anteriore del lobo inferiore di sinistra (figura 1).



**Fig 1:** Prima TC del paziente. Addensamento a livello del lobo medio; plurime bronchiectasie bilaterali, prevalentemente periferici, ma anche nel contesto dell'addensamento. Fenomeni di tree-in-bud a carico del lobo inferiore sinistro.

Gli accertamenti immunologici di primo e secondo livello (immunoglobuline sieriche, sottoclassi IgG e sottopopolazioni linfocitarie) sono risultati nella norma, mentre lo *screening* allergologico ha rilevato solo uno stato atopico con IgE specifiche e prick negativi. Gli accertamenti infettivologici, comprensivi di intradermoreazione di Mantoux, quantiferon e sierologia per patogeni più e meno comuni, hanno mostrato unicamente una positività per EBV (IgG e IgM). L.B è stato anche sottoposto ad una broncoscopia con analisi del liquido broncoalveolare, che ha escluso la presenza di *Nocardia*, *Pneumocystis jirovecii*, Adenovirus, Enterovirus, Herpes Symplex, bacilli di Kock, batteri e miceti; l'unica positività rilevata tramite *Polymerase Chain Reaction* (PCR) era per EVB – DNA (1.659.822 copie/mL). L'espettorato durante il ricovero è risultato positivo per *Stenotrophomonas maltophilia* (> 100000 UFC/ml) e *Acinetobacter haemolyticus* (<1000 UFC/ml).

Risultavano nella norma il dosaggio dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e dell' $\alpha$ 1-antitripsina e negativa la ricerca dell'antigene del galattomannano.

Ecocardiogramma ed ecografia addome non erano significativi.

Impostando un'adeguata fisioterapia respiratoria con cicli a pressione positiva (PEP mask) e proseguendo la triplice terapia antibiotica per un totale di 14 giorni, il ragazzo ha presentato una risoluzione del quadro ed è stato dimesso con *follow-up* serrato (a cadenza dapprima bimensile, poi mensile) ed indicazione a fisiochinesiterapia respiratoria. Le prove di funzionalità respiratoria sono risultate nella norma, con non significativa risposta al broncodilatatore. A distanza di un mese l'espettorato è risultato positivo per *M. catarrhalis* (> 100000 ufc/ml) e *P. aeruginosa* (< 1000 ufc/ml, resistente a ceftazidime, ciprofloxacina e piperacillina-tazobactam). L'espettorato successivo, dopo adeguata terapia antibiotica è risultato positivo solo per *H. influenzae* (> 100000 ufc/ml).

Nei mesi successivi il ragazzo, pur continuando fisioterapia respiratoria con broncodilatatore e PEP mask, multivitaminici ed immunostimolanti, ha presentato circa 1 riacutizzazione respiratoria al mese, molte delle quali hanno necessitato terapia antibiotica con chinolonico, macrolide o betalattamico. Il quadro auscultatorio nei periodi intercritici risultava pressoché normalizzato, ma una TC di controllo mostrava la persistenza, senza particolare modifica, dei reperti precedentemente segnalati. La ricorrenza degli episodi, il quadro radiologico e la colonizzazione batterica delle vie respiratorie ponevano un forte sospetto per un quadro di FC e/o di discinesia ciliare.

La tabella 1 mostra le caratteristiche presentate dal ragazzo compatibili con quadro di FC. Il test del sudore è risultato inizialmente negativo, ma borderline a 2 successivi controlli nell'arco dell'anno seguente il ricovero.

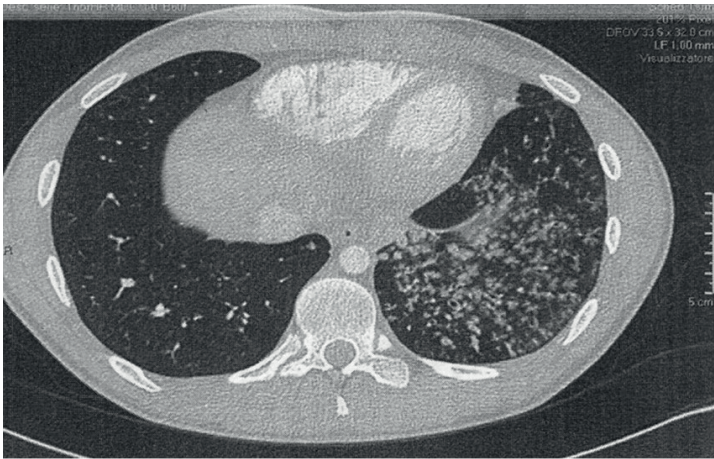
La tabella 1 mostra le caratteristiche presentate dal ragazzo compatibili con quadro di FC.

Il test del sudore è risultato inizialmente negativo, ma borderline a 2 successivi controlli nell'arco dell'anno seguente il ricovero.

**Tab.1:** Caratteristiche cliniche tipiche del soggetto con FC possedute dal paziente. (Modificato da 2)

Caratteristiche tipiche del soggetto con FC Presente nel paziente		
Colonizzazione da batteri tipici per FC ( <i>H. influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ...)		Si
Tosse cronica e produttiva		Si
Persistenti anomalie alla radiografia toracica (bronchiectasie, atelectasie, addensamenti ...)		Si
<i>Wheezing</i>		Si
Anomalie alla TC dei seni paranasali		Si
Test del sudore		Borderline
Genetica per mutazione <i>CFTR</i> correlata a FC		No (mutazioni non FC-correlate)

Il *brushing* nasale è risultato patologico; perciò è stata eseguita la valutazione della motilità ciliare in microscopia ottica, che non è risultata patognomonica per discinesia ciliare di tipo primitivo, ma solo secondaria a flogosi.



**Fig 2:** Ultima TC del paziente (quadro in miglioramento). Atelectasia del lobo medio con bronchiectasie detorse; ampia area con morfologia “ad albero in fiore” a carico del lobo sinistro invariata per dimensioni, ma con bronchiectasie nel suo contesto a pareti meno ispessite.

mdc ha mostrato un lieve miglioramento dell’atelettasia del lobo medio (in sede paracardiaca destra), con bronchiectasie detorse, e persistenza dell’estesa area “ad albero in fiore” del lobo inferiore sinistro, con bronchiectasie al suo interno caratterizzate da pareti meno ispessite (figura 2).

## DISCUSSIONE

La FC rappresenta la più frequente patologia ereditaria mortale, con un’incidenza di 1 ogni 2500 nati vivi, coinvolgendo circa 85000 soggetti in tutto il mondo (6, 7).

Essa è causata dalla mutazione del gene *CFTR*, che codifica per canali epiteliali scambiatori di sali. Esistono circa 2000 mutazioni di questo gene, solo 200 delle quali sono state caratterizzate in termini di determinazione della malattia (8).

Le varianti del gene *CFTR* riscontrate al momento nel nostro paziente non sono correlate a CF; tuttavia gli effetti fenotipici, soprattutto se sommati, non possono essere definitivamente deducibili.

La TC del massiccio facciale ha mostrato un ispessimento mucoso dei seni mascellari, sfenoidale e frontale destro ed un mucocele nel mascellare sinistro.

L’analisi genetica per la FC ha mostrato 3 variazioni di sequenza in eterozigosi del gene *CFTR*: ex 10, M470V (c.1408 A>G), ex 14a, 2694T>G (c.2562 T>G) e int 17B, 3499+37 G>A (c.3367+37 G>A), non note allo stato attuale per essere associate a FC.

Attualmente il ragazzo esegue quotidianamente fisioterapia respiratoria con broncodilatatori e PEP mask e steroide inalatorio; utilizza regolarmente il giubino Vest, macrolide a cicli, vitamina D e terapia antibiotica inalatoria in caso di aumento delle secrezioni. Le prove di funzionalità respiratoria persistono nella norma. L’ultima TC del torace con

Nel database CFTR2 sono descritti diversi pazienti con FC con queste mutazioni, in cui tuttavia tali mutazioni non sembrano esserne la causa (9). In questo database sono attualmente registrati 209 soggetti con la variante M470V (c.1408 A>G) e 36 con la variante 2694T>G (c.2562 T>G). Sulla base di informazioni cliniche ottenute da questi pazienti, esperimenti laboratoristici effettuati su queste varianti e analisi di gruppi di soggetti sani che presentano tale mutazione, è stato documentato come molti individui con questa variante (associata ad altre mutazioni causanti FC) siano in salute, mentre una piccola percentuale può sviluppare sintomi lievi o essere considerata affetta da patologia *CFTR*-correlata, ma senza sintomi sufficientemente severi da essere definiti come FC. In alcuni soggetti con quadri *CFTR*-correlati, queste 2 mutazioni possono essere causa della loro sintomatologia (9).

La terapia delle patologie legate alle mutazioni del *CFTR* e delle bronchiectasie si basa su un riadattamento della terapia della FC (10). Risulta fondamentale un'adeguata mobilitazione delle secrezioni respiratorie e l'interruzione del circolo vizioso tra infiammazione ed infezione (3).

La *clearance* delle vie respiratorie si ottiene attraverso la fisioterapia associata a terapia inalatoria (con broncodilatatore, ipertonica al 7% e/o terapia antibiotica); spesso vengono associati strumenti per esercitare una pressione espiratoria positiva per mantenere una buona espansione polmonare e strumenti di oscillazione ad alta frequenza, come il "giubbotto" VEST, più utile nei soggetti con ipotonia o scarsa motilità.

La terapia antinfiammatoria si avvale dell'impiego di steroidi sistemici e dell'utilizzo di macrolidi come agenti immunomodulatori. Recentemente, tuttavia, sono state sollevate perplessità circa l'utilizzo di una terapia prolungata con macrolidi a causa del potenziale effetto di selezione di patogeni ad essi resistenti (3, 11). Il lavoro del gruppo di Goyal ha mostrato una non inferiorità dell'azitromicina rispetto all'amoxicillina + clavulanato nel ridurre le riacutizzazioni respiratorie nei bambini con bronchiectasie, anche se gravata da un tasso di fallimento intorno al 20%, da un più lungo decorso dell'episodio acuto e da una possibile selezione di microrganismi resistenti (12). El Boustany e colleghi hanno riportato come sia stata recentemente proposta una terapia di 6-12-24 mesi continuativi con macrolidi anche nei soggetti con bronchiectasie non legate alla FC, sulla base di studi randomizzati, controllati, in doppio cieco, eseguiti su adulti, con una buona risposta clinica, sottolineando, tuttavia, la mancanza attuale di dosaggi e tempistiche ben definite (4, 10).

I soggetti con forme collegate a mutazioni del *CFTR* sono sottoposti a cicli di antibiotici per via orale o per via endovena anche per periodi prolungati. Le terapie antibiotiche inalatorie vengono spesso associate, anche se in maniera "off – label" (come ad esempio la tobramicina inalatoria, TOBI), utilizzando i dati derivanti da studi di efficacia su soggetti con FC (13, 14).

La gestione dell'infezione da *P. aeruginosa* risulta particolarmente complessa. A fronte di linee guida europee che supportano protocolli di eradicazione del microrganismo al primo riscontro in un paziente affetto da FC, i dati relativi all'eradicazione nei soggetti con bronchiectasie non legate a FC sono ancora scarsi, ma sembrano convergere nella medesima direzione, evidenziando un miglioramento nello stato di salute generale dopo adeguata eradicazione del microrganismo (5, 15).

Qualora, nonostante un approccio adeguato multidisciplinare, alcuni pazienti non migliorassero significativamente o non tollerassero la terapia, potrebbe essere considerata la chirurgia, in termini di lobectomia o segmentectomia, preferibilmente con approccio toracoscopico, da ponderare adeguatamente considerate le possibili complicazioni (fibrillazioni atriali, infezioni polmonari e della ferita, atelectasie, ecc.) (3).

## CONCLUSIONE

Il caso qui descritto permette una riflessione circa l'importanza del dato clinico con il quale confrontare sempre i risultati diagnostici – laboratoristici ottenuti. Le patologie *CFTR*-correlate, proprio perché di recente scoperta, rappresentano una sfida diagnostico – terapeutica e necessitano un approccio multidisciplinare da adattare *ad personam* sulla base dell'andamento clinico e della risposta del singolo soggetto.



## BIBLIOGRAFIA

- (1) Paranjape SM, Zeitlin PL. Atypical cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 35: 116-123.
- (2) Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153: S4-S14.
- (3) McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 647-656.
- (4) Goyal V, Grimwood K, Marchant J, et al. Pediatric bronchiectasis: No longer an orphan disease. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 450-469.
- (5) Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, et al. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010;65: 1-58.
- (6) Averill S, Lubner MG, Menias CO, et al. Multisystem Imaging Findings of Cystic Fibrosis in Adults: Recognizing Typical and Atypical Patterns of Disease. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209: 3-18.
- (7) De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 662-674.
- (8) Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet* 2013; 45: 1160-1167.
- (9) Clinical and Functional Translation of CFTR. Disponibile al <http://www.cftr2.org>, ultimo accesso 29 Agosto 2019.
- (10) El Boustany P, Gachelin E, Colomban C, et al. A review of non-cystic fibrosis bronchiectasis in children with a focus on the role of long-term treatment with macrolides. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54: 487-496.
- (11) Haworth CS, Bilton D, Elborn JS. Long-term macrolide maintenance therapy in non-CF bronchiectasis: evidence and questions. *Respir Med* 2014; 108: 1397-1408.
- (12) Goyal V, Grimwood K, Byrnes CA, et al. Amoxicillin-clavulanate versus azithromycin for respiratory exacerbations in children with bronchiectasis (BEST-2): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1197-1206.
- (13) Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 491-499.
- (14) Agent P, Parrott H. Inhaled therapy in cystic fibrosis: agents, devices and regimens. *Breathe (Sheff)* 2015; 1: 110-118.
- (15) Wilson R, Aksamit T, Aliberti S, et al. Challenges in managing *Pseudomonas aeruginosa* in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* 2016;117: 179-189.

## Articoli dal prossimo numero

*Forthcoming articles*

## CONGRESSO NAZIONALE SIMRI XXIII CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

### PREMI SIMRI 2019

#### **La complessità di andare a scuola con il ventilatore: quali e quanti interventi**

Francesca Benedetti

#### **Associazione tra controllo dell'asma e verde urbano: uno studio longitudinale su una coorte di pazienti asmatici**

Giovanna Cilluffo

#### **Bronchiolite da virus respiratorio sinciziale a ON 1: aumento della gravità nelle ultime sei stagioni epidemiche**

Di Mattia

#### **FOT e Ios marcano la maggior durata di malattia nei bambini con drepanocitosi, mentre N 2-multiple-breath-washout consente una nuova misura dell'efficacia ventilatoria**

Francesca Lucca

#### **Risposta delle cellule T regolatorie a basse o alte dosi di immunoterapia specifica sublinguale con o senza supplementazione di vitamina D nei bambini sensibilizzati all'acaro della polvere**

Marianna Petrosino

### RELAZIONI SIMRI 2019

#### **La Bronchite Batterica Protratta nel 2019**

Salvatore Cazzato

#### **Nuove frontiere nel trattamento con biologici nell'asma grave pediatrico**

Gian Luigi Marseglia

#### **Atresia esofagea e fistole terapia e follow up**

Federica Porcaro

#### **Polmonite acquisita in comunità: quali novità**

Maria Elisa Di Cicco

# Conferenze e meeting

## Conferences and meetings

### Ottobre 2019

---

#### LA POLISONNOGRAFIA ED I DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO IN ETÀ PEDIATRICA

**Stresa (VB) 3-5 ottobre 2019**

Segreteria Organizzativa: Center Comunicazione e Congressi, Napoli

Tel: 081 19578490 – Fax: 081 19578071

Mail: [info@centercongressi.com](mailto:info@centercongressi.com)

#### XXIII CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

**Bari, 10-12 ottobre 2019**

Segreteria Organizzativa: Center Comunicazione e Congressi, Napoli

Tel: 081 19578490 – Fax: 081 19578071

Mail: [info@centercongressi.com](mailto:info@centercongressi.com)

### Novembre 2019

---

#### 5A EDIZIONE HOT TOPICS IN PEDIATRIA E NEONATOLOGIA

**Milano, 8-9 Novembre 2019**

Segreteria Organizzativa: Idea Congress, Roma

Tel: 39 06 36381573/+39 0637513142

Fax: 06 36307682

Mail: [info@centercongressi.com](mailto:info@centercongressi.com)

#### LA VENTILAZIONE A LUNGO TERMINE IN ETÀ PEDIATRICA

**Roma, 21-23 Novembre**

Segreteria Organizzativa: Center Comunicazione e Congressi, Napoli

Tel: 081 19578490 – Fax: 081 19578071

Mail: [info@centercongressi.com](mailto:info@centercongressi.com)

### Dicembre 2019

---

#### LE SFIDE DELLA PEDIATRIA A ... ROMA

**Roma 6-7 dicembre 2019**

Segreteria Organizzativa: Center Comunicazione e Congressi, Napoli

Tel: 081 19578490 – Fax: 081 19578071

Mail: [info@centercongressi.com](mailto:info@centercongressi.com)

#### THESIS 2019 PERCORSI INTERATTIVI E FORMATIVI PEDIATRICI

**Napoli 13-14 dicembre 2019**

Segreteria Organizzativa: Idea Congress, Roma

Tel: 39 06 36381573/+39 0637513142

Fax: 06 36307682

Mail: [info@centercongressi.com](mailto:info@centercongressi.com)