

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

CASI CLINICI

Uno strano caso di asma difficile

Un lattante con atelettasia che non si risolve

Un caso di grave insufficienza respiratoria secondaria a pneumomediastino spontaneo

Ernia diaframmatica congenita: compromissione toraco-polmonare e diagnosi genetica

Un inconsueto caso di tosse e sindrome restrittiva polmonare in un adolescente

Granulomatosi di Wegener ad esordio polmonare

Uno strano caso di wheezing persistente

Malformazione adenomatoido-cistica congenita del polmone (CCAM)



INDICE

Editoriale

View point

Stefania La Grutta

3

Uno strano caso di asma difficile

An unusual case of uncontrolled asthma

Laura Tenero, Michele Piazza, Alessandro Bodini, Giorgio Piacentini

4

Un lattante con atelettasia che non si risolve

An infant with Persistent Atelectasis

Manuela Goia, Antonella Grandis, Marco Barberis, Elisabetta Bignamini

8

Un caso di grave insufficienza respiratoria secondaria a pneumomediastino spontaneo

A case report of severe respiratory failure secondary to spontaneous pneumomediastinum

Stefania Formicola, Fabio Antonelli, Paolo Cavaliere, Luigi Masini, Enrico Melillo, Anna Naclerio, Mariachiara Petagna, Fulvio Esposito

13

Ernia diaframmatica congenita: compromissione toraco-polmonare e diagnosi genetica

Congenital diaphragmatic hernia: thoraco-pulmonary impairment and genetic diagnosis

Giuliana Ferrante, Alessia Salli, Giovanni Corsello, Stefania La Grutta

18

Un inconsueto caso di tosse e sindrome restrittiva polmonare in un adolescente

An unusual case of cough and restrictive pulmonary syndrome in an adolescent

Valentina De Vittori, Marzia Duse, Caterina Lambiase, Maddalena Mercuri, Giovanna De Castro, Anna Maria Zicari, Luciana Indinnimeo, Giancarlo Tancredi

23

Granulomatosi di Wegener ad esordio polmonare

Pulmonary onset of Wegener's granulomatosis

Amelia Licari, Barbara Rundo, Chiara Bottino, Federico Cattaneo, Diana Caudullo, Giacomo Gotti, Enrica Manca, Gian Luigi Marseglia

27

Uno strano caso di wheezing persistente

A strange case of persistent wheezing

Violetta Mastrorilli, Anna Rita Cappiello, Maria Felicia Mastrototaro, Arianna Goffredo, Paola Passoforte, Mariacristina Pignatelli, Fabio Cardinale

32

Malformazione adenomatoideo-cistica congenita del polmone (CCAM). Caso clinico

Congenital Pulmonary Cystic Adenomatoid Malformation (CCAM). Case report

Marta Odoni, Maurizio Cheli, Lucia Migliazza, Daniela Messina, Camillo Lovati, Angelo Colombo, Ahmad Kantar

37

Pneumologia Pediatria

Volume 15, n. 58 - Giugno 2015

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

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 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di giugno 2015

Uno strano caso di wheezing persistente

A strange case of persistent wheezing

Violetta Mastrorilli¹, Anna Rita Cappiello¹, Maria Felicia Mastrototaro², Arianna Goffredo¹, Paola Passoforte¹, Mariacristina Pignatelli³, Fabio Cardinale⁴

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bari ²UOC di Pediatria, Ospedale di Taranto

³Facoltà di Medicina, Università di Bari ⁴UOC di Pediatria e Allergo-Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

Referente: Fabio Cardinale [email: fabiocardinale@libero.it](mailto:fabiocardinale@libero.it)

Riassunto Il respiro sibilante (*wheezing*) cronico-ricorrente e poco responsivo alle terapie, specie nel bambino in età prescolare, può essere associato a patologie malformative delle vie aeree inferiori come la tracheo-broncomalacia (TBM). Frequente è l'associazione tra TBM e bronchite batterica protratta (BBP), una patologia a sua volta spesso misconosciuta ed erroneamente diagnosticata come *wheezing*. La presentazione di questo caso clinico è volta a sottolineare come una storia di *wheezing* persistente debba essere accuratamente indagata da un punto di vista anamnestico, clinico e strumentale e come spesso solo la fibrobroncoscopia consenta di formulare una corretta diagnosi.

Parole chiave: tracheomalacia, bronchite batterica protratta, *wheezing*, tosse cronica

Key words: tracheomalacia, protracted bacterial bronchitis, wheezing, chronic cough

CASO CLINICO

D. è un lattante secondogenito di 3 mesi, nato a termine da genitori non consanguinei e da parto eutocico, di peso adeguato per l'età gestazionale, giunto alla nostra attenzione per *wheezing* e tosse persistente. Nell'anamnesi familiare non venivano messe in evidenza patologie di rilievo nel gentilizio. Il paziente è stato trasferito presso la nostra Unità Operativa dopo essere stato ricoverato per circa 20 giorni in un presidio ospedaliero loco-regionale a causa di una bronchiolite poco responsiva alla terapia. Durante il precedente ricovero era stato sottoposto a esami ematochimici di routine, accertamenti microbiologici [comprensivi di sierologia per *Chlamydia pneumoniae* e tampone per virus respiratorio sinciziale (VRS)], radiografia ed ecografia del torace, nonché valutazione cardiologica ed elettrocardiografica, che non avevano messo in evidenza elementi di rilievo. Avviata terapia con salbutamolo e soluzione ipertonica al 3% con nebulizzatore, il quadro clinico-obiettivo del piccolo non aveva fatto registrare significative variazioni. D. veniva pertanto trasferito presso il nostro Ospedale per ulteriori accertamenti.

All'ingresso nel nostro reparto, il piccolo appariva in condizioni generali discrete, apirettico, lievemente tachipnoico, con una frequenza respiratoria di 45 atti/min e una frequenza cardiaca di 100 battiti/min.

All'ispezione il piccolo presentava modesti rientramenti respiratori, al giugulo e infracostali, mentre alla auscultazione del torace si apprezzavano ronchi e rantoli a grosse e medie bolle con qualche gemito su tutto l'ambito polmonare.

Si decideva quindi di sottoporre D. ad ulteriori indagini ematochimiche (tra cui immunoglobuline e linfocitogramma), strumentali (test del sudore) e microbiologiche (tra cui ricerca di *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Bordetella pertussis* su tampone faringeo e mediante sierologia), risultate tutte nella norma. Da una revisione anamnestica emergeva comunque una storia di rumore respiratorio persistente, esordito sin dalle prime epoche di vita, descritto dal genitore come sia in sia espiratorio e più simile a ingombro catarrale che a respiro sibilante.

Pertanto, nell'ipotesi di una patologia da archi vascolari anomali, il piccolo D. effettuava una radiografia esofago-stomaco con pasto baritato, risultata nella norma.

A questo punto si programmava l'esecuzione di una fibrobroncoscopia con studio del lavaggio bronco alveolare (BAL). Tale indagine metteva in evidenza la presenza di una trachea malacica con restringimento del lume tracheale di circa il 75% durante l'espiazione. L'esame dimostrava anche una mucosa bronchiale diffusamente iperemica, ricoperta di abbondanti secrezioni. Il BAL per studio microbiologico e citologico dimostrava una spiccata neutrofilia (13,5%) con positività dell'esame colturale per *Haemophilus influenzae* non tipizzabile (carica batterica 300.000 cfu/ml) e della ricerca del VRS in PCR (*Polymerase Chain Reaction*).

Veniva quindi formulata la diagnosi di "bronchite batterica protratta (BBP) in lattante con tracheomalacia". Il paziente è stato sottoposto a un ciclo di terapia antibiotica con amoxicillina-acido clavulanico (50 mg/kg/die) per due settimane, al termine del quale la sintomatologia riferita, in particolare il rumore respiratorio, appariva significativamente migliorata.

DISCUSSIONE

La trachebroncomalacia (TBM) costituisce la più comune delle patologie congenite della trachea e rappresenta una condizione caratterizzata da una abnorme collassabilità della trachea, più evidente durante la fase espiratoria e dopo colpi di tosse, tale da ridurre il lume di oltre il 50% (1-3). La prevalenza è di circa di 1:1500-2500 nati e si stima possa essere presente nel 15-30% dei bambini di età inferiore a 3 anni sottoposti a fibroncoscopia per sintomi respiratori cronici (4). Nella maggior parte delle casistiche la TBM è legata ad anomalie congenite degli anelli tracheali tali da comportare una riduzione del rapporto tra tessuto cartilagineo e tessuto muscolare. In genere si distinguono nell'ambito della TBM forme primarie (più spesso congenite) e forme secondarie (a loro volta congenite o acquisite).

La TBM **primaria** è caratterizzata da una diffusa immaturità degli anelli cartilaginei che comporta una abnorme cedevolezza dell'intera struttura tracheale (1-3). Una sua variante è rappresentata dal collasso iperdinamico delle vie aeree, caratterizzato da una invaginazione della *pars membranacea* della trachea durante l'espiazione. La sintomatologia della TBM è molto variegata e può caratterizzarsi con *stridore/wheezing*, prolungamento della fase espiratoria, tosse cronica (solitamente di timbro abbaiante, descritta come "*barking*" o "a foca"), dispnea, crisi di soffocamento e/o di cianosi, apnee ed infezioni respiratorie, queste ultime frutto di una alterata *clearance* muco-ciliare. I sintomi sono spesso esacerbati dallo sforzo fisico, dai pasti, dal pianto o da flogosi virali intercorrenti. La diagnosi viene posta in genere attraverso la fibroscopia, ancora oggi ritenuta il "*gold standard*" diagnostico, sebbene la tomografia computerizzata (TAC) dinamica possa costituire una valida alternativa. La prognosi è spesso favorevole nei primi due anni di vita, grazie ad un progressivo aumento della rigidità tracheale, e solitamente, il trattamento è conservativo [fisioterapia respiratoria e prevenzione del reflusso gastroesofageo (RGE), spesso associato, e delle infezioni]. Nelle forme severe, associate a sintomi cronici o minacciosi per la vita (ad es., apnee), può talvolta rendersi necessario un approccio chirurgico (per esempio con aortopessi, posizionamento di *stents* endoluminali di silicone o tracheoplastica).

La TBM **secondaria** è legata alla presenza di una zona di malacia della parete tracheale, causata da anomalie delle strutture mediastiniche (solitamente compressioni *ab-estrinseci* da parte di *ring* o *slings* vascolari, masse o malformazioni esofagee), intubazione prolungata, infiammazione cronica delle vie aeree (ad es., fibrosi cistica, discinesia ciliare primaria, RGE o policondrite recidivante) (1-3). Sono note anche forme sindromiche, associate ad esempio a sindrome di Down, Mounier-Kuhn o Ehlers-Danlos.

La sintomatologia è la stessa delle forme primitive e, anche in questo caso, la diagnosi è in prima istanza endoscopica, anche se l'*imaging* (angio-TAC o angio-risonanza magnetica) può aiutare nella definizione eziologica. Il trattamento delle forme secondarie è più spesso chirurgico e prevede la rimozione della causa di compressione.

Altri criteri classificativi per la TBM sono la gravità del collasso (lieve, con lume ridotto del 50-70%; moderata, con riduzione del 70-90%; grave, con riduzione dello spazio >90%), la sede

(prossimale o distale, segmentale o diffusa), e la morfologia (in inspirazione, definita a “*fish mouth*”, durante l’espiazione, definita “a luna crescente”, e circonferenziale) (2).

Negli ultimi anni è stata dimostrata nel bambino l’associazione tra TBM e bronchite batterica protratta (BBP), quest’ultima ritenuta una delle cause più frequenti di tosse cronica nella popolazione pediatrica.

La BBP rappresenta una entità clinica di relativamente recente individuazione nosografica caratterizzata da una flogosi delle vie aeree di conduttanza a decorso subacuto. Essa viene definita da: 1) tosse cronica (durata >4 settimane) ad impronta produttiva; 2) assenza di “*specific pointers*” suggestivi di una causa alternativa di tosse; 3) risoluzione della tosse dopo adeguata terapia antibiotica (5). L’esordio avviene più frequentemente in età prescolare, specie in bambini di età <2 anni, sebbene possa interessare pazienti di ogni età.

L’anamnesi dei pazienti con BBP nelle fasi iniziali può essere molto simile a quella dei pazienti con *wheezing* ed è caratterizzata da tosse (che però a differenza dell’asma è esclusivamente catarrale), rumore respiratorio (che a differenza del *wheezing* è sia in- sia espiratorio) e dispnea da sforzo, spesso esacerbati (come nell’asma) da infezioni respiratorie intercorrenti, ma non responsivi alle comuni terapie per l’asma (5). Tipico è il rumore respiratorio persistente, da ingombro di secrezioni mucose nelle vie aeree, descritto, dagli autori che per primi hanno definito nosograficamente questa patologia, come “*rattle*” (5, 6). L’esame obiettivo toracico è solitamente negativo o consente di reperire al massimo rumori umidi grossolani.

La diagnosi di BBP nella maggior parte dei casi è clinica e si basa sui criteri precedentemente esposti, non richiedendo (soprattutto nelle forme di breve durata) esami strumentali di conferma. La radiografia del torace, consigliabile comunque in tutti i pazienti con sospetta BBP per escludere altre patologie, è generalmente negativa o presenta al massimo alterazioni peribronchiali e segni di iperinsufflazione polmonare (5, 6). Il “*gold standard*” diagnostico è rappresentato dalla fibro-broncoscopia, da eseguirsi in casi selezionati, che solitamente dimostra aspetti endoscopici di importante iperemia della mucosa (bronchite purulenta). Ove venga eseguita va integrata da uno studio citologico e microbiologico del BAL. Quest’ultimo nella BBP si caratterizza per una importante neutrofilia (in genere è considerata diagnostica una percentuale >6,5% delle cellule totali, ma spesso i valori sono di gran lunga superiori) e per la positività della coltura per comuni batteri respiratori quali *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catharralis* (5-8). È considerata significativa una carica batterica >10⁵ UFC/ml, anche se in alcuni studi è stato adoperato un *cut-off* di 10⁴ UFC/ml (7,8). Per quanto detto sopra, comunque, la diagnosi di BBP, specie nei casi in cui non viene attuata una fibrobroncoscopia, può essere formulata solo *ex-post*, dopo aver ottenuto un miglioramento dei sintomi con un ciclo antibiotico appropriato.

Riguardo all’associazione tra BBP e TBM, già nello studio di Marchant e coll., svolto su una casistica di bambini con tosse cronica a impronta produttiva aventi la BBP come eziologia più frequente, veniva evidenziato come la TBM costituisse la patologia secondaria più frequente, essendo riscontrata nel 33% dei pazienti indagati (7).

Più recentemente De Baets *et al.* hanno dimostrato, in un gruppo di 124 bambini con sintomi respiratori cronici (tosse produttiva e *wheezing*) refrattari alla comune terapia per asma, la presenza di una patologia malformativa delle vie aeree centrali nel 46% dei pazienti studiati (di cui la maggioranza con TBM o laringomalacia) e in due terzi di questi la presenza di una infiammazione della mucosa delle vie aeree con coltura su BAL positiva (9). Kompore *et al.*, in uno studio retrospettivo su 70 bambini con sintomi di tosse protratta, *wheezing* e/o rumore respiratorio e coltura su BAL positiva, dimostravano che il 74% di questi pazienti presentava una TBM associata (10). Nel *follow-up* veniva anche dimostrato un netto miglioramento dei sintomi dopo terapia antibiotica prolungata.

Per quanto suddetto, la BBP può spesso essere confusa con un’asma scarsamente controllata e i rapporti tra le due patologie restano ancora da definire.

Nello studio retrospettivo di Donnelly *et al.*, ad esempio, il 31% dei pazienti con diagnosi di BBP presentavano al follow-up anche una diagnosi di *wheezing* (11). È stato dimostrato, infatti, che i pazienti con asma presentano un’alterata *clearance* muco-ciliare e una precoce

colonizzazione da comuni patogeni respiratori, causata probabilmente da un'alterata risposta immunitaria verso agenti virali o batterici, il che potrebbe predisporre alla BBP (12-14). D'altro canto la colonizzazione da parte dei patogeni responsabili della BBP è verosimile possa contribuire allo sviluppo di *wheezing* facilmente confondibile con un'asma.

I meccanismi patogenetici alla base della BBP sono comunque solo in parte conosciuti e la colonizzazione bronchiale batterica è probabile venga favorita da un gruppo di condizioni eterogenee tra cui fattori anatomici (come appunto la TBM), malattie neuromuscolari, tappi di muco (come nell'asma) e la capacità dei batteri di produrre "biofilm", che consentirebbe loro di permanere a lungo nel sito di infezione (5, 6).

È plausibile che infezioni virali delle basse vie aeree, possano causare una disfunzione transitoria dell'immunità innata, tale da predisporre a infezioni endobronchiali batteriche e di altro tipo. Chang e collaboratori, hanno dimostrato ad esempio che la colonizzazione batterica delle vie aeree inferiori nei bambini con "*wet cough*" è associata a infiammazione neutrofila e ridotta espressione del *Toll-like receptor-4* e delle gene della preprotachinina (TAC1), che codifica per la sostanza P, una proteina con funzione defensina – simile (15). Pubblicazioni recenti indicano anche un possibile ruolo per patogeni virali come gli Adenovirus (16).

In alcuni casi il danno delle vie aeree da infezione batterica persistente, associato all'indebolimento dei normali meccanismi di difesa polmonare, potrebbe favorire l'insorgenza di bronchiectasie (5, 6). Infatti, secondo le opinioni degli esperti che hanno descritto per primi la BBP, essa, ove non adeguatamente riconosciuta e trattata, può condurre a una malattia polmonare cronica suppurativa e, in ultima analisi, allo sviluppo di una patologia bronchiectasica (5, 6, 11). Riguardo alla terapia, Chang e collaboratori hanno dimostrato che nella BBP un ciclo di terapia con amoxicillina protetta per due settimane è superiore rispetto al placebo nel determinare la remissione dei sintomi clinici (17).

Le recidive sono comunque frequenti e, pertanto, alcuni autori consigliano di protrarre il trattamento fino a 6-8 settimane (6, 11).

Il caso di D., quindi, pone l'accento sulla necessità di un'attenta indagine clinico-anamnestica e dello svolgimento di un corretto iter diagnostico-strumentale finalizzato ad escludere la presenza di altre patologie confondenti "*asthma-like*" in tutti i casi di *wheezing* prescolare poco responsivo alle terapie.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Tan JZ, Ditchfield M, Freezer N. *Tracheobronchomalacia in children: review of diagnosis and definition*. *Pediatr Radiol* 2012;42: 906-915.
- (2) Choo EM, Seaman JC, Musani AI. *Tracheomalacia/Tracheobronchomalacia and hyperdynamic airway collapse*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013; 33: 23-34.
- (3) Ridge CA, O'Donnell CR, Lee EY, et al. *Tracheobronchomalacia: current concepts and controversies*. *J Thorac Imaging* 2011; 26: 278-289.
- (4) Boogaard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MW et al. *Tracheomalacia and bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics*. *Chest* 2005; 128: 3391-3397.
- (5) Chang AB, Redding GJ, Everard ML. *Chronic wet cough: protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis*. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 519-5233.
- (6) Craven V, Everard ML. *Protracted bacterial bronchitis: reinventing an old disease*. *Arch Dis Child* 2013; 98: 72-76.
- (7) Marchant JM, Masters B, Taylor SM, et al. *Evaluation and outcome of young children with chronic cough*. *Chest* 2006; 129: 1132-1141.
- (8) Zgherea D, Pagala S, Mendiratta M, et al. *Bronchoscopic findings in children with chronic wet cough*. *Pediatrics* 2012;129:e364-369.
- (9) De Baets F, De Schutter I, Aarts C, et al. *Malacia, inflammation and bronchoalveolar lavage culture in children with persistent respiratory symptoms*. *Eur Respir J* 2012; 39: 392-395.
- (10) Kompore M, Weinberger M. *Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia*. *J Pediatr* 2012; 160: 88-92.
- (11) Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. *Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis*. *Thorax* 2007; 62: 80-84.
- (12) Thomas B, Rutman A, Hirst RA, et al. *Ciliary dysfunction and ultrastructural abnormalities are features of severe asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 722-729.
- (13) Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. *Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates*. *N Engl J Med* 2007; 357: 1487-1495.
- (14) Juhn YI. *Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): is asthma more than a chronic airway disease?* *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 247-257.
- (15) Grissell T, Chang AB, Gibson PG. *Impaired toll-like receptor 4 and substance P gene expression is linked to airway bacterial colonisation in children*. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 380-385.
- (16) Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST et al. *Prospective characterization of protracted bacterial bronchitis in children*. *Chest* 2014; 145: 1271-1278.
- (17) Marchant J, Masters IB, Champion A, et al. *Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough*. *Thorax* 2012; 67: 689-693.