

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

CITOLOGIA NASALE

La citologia nasale
Un adolescente con polmoniti ricorrenti

Sindrome polline-alimenti, rinite allergica e asma
stagionale in età pediatrica: una relazione complessa



INDICE

Editoriale

View point

Francesca Santamaria

La citologia nasale

Nasal cytology

Matteo Gelardi, Massimo Landi

Un adolescente con polmoniti ricorrenti

An adolescent with recurrent pneumonia

Emilia Cirillo, Roberta Romano, Giovanni Galasso, Giuliana Giardino, Vera Gallo, Carmine Mollica, Claudio Pignata1

Sindrome polline-alimenti, rinite allergica e asma stagionale in età pediatrica: una relazione complessa

Pollen-food syndrome, seasonal allergic rhinoconjunctivitis and asthma in childhood: a complex link

Carla Mastroianni, Marilena Garrubba, Chiara Greco, Carlotta Povesi-Dascola, Dora Di Mauro, Carlo Caffarelli

3

4

14

19

Pneumologia Pediatria

Volume 16, n. 61 - marzo 2016

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.gianninieditore.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 febbraio 2016

Un adolescente con polmoniti ricorrenti

An adolescent with recurrent pneumonia

Emilia Cirillo¹, Roberta Romano¹, Giovanni Galasso¹, Giuliana Giardino¹, Vera Gallo¹, Carmine Mollica², Claudio Pignata¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II

²Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II

Corrispondenza: Claudio Pignata [email: pignata@unina.it](mailto:pignata@unina.it)

Riassunto Un adolescente di diciassette anni giungeva a ricovero presso la nostra struttura per approfondimento in merito a ipogammaglobulinemia e storia di infezioni respiratorie ricorrenti, tra cui otiti e polmoniti. Le tecniche radiografiche utilizzate in precedenza e poi durante il ricovero mostravano la presenza di addensamento parenchimale, bronchiectasie e bronchiolectasie. Le indagini immunologiche e i test molecolari, volti ad escludere le più comuni cause genetiche di ipogammaglobulinemia, permettevano di porre diagnosi di Immunodeficienza Comune Variabile (ICV) e di iniziare terapia sostitutiva con immunoglobuline umane. Nel nostro paziente, al momento della diagnosi, erano già presenti esiti irreversibili delle infezioni recidivanti riportate in anamnesi.

Parole chiave: immunodeficienza comune variabile, polmoniti ricorrenti, risonanza magnetica, diagnosi precoce.

Key words: common variable immunodeficiency, recurrent pneumonia, magnetic resonance, early diagnosis.

INTRODUZIONE

Per Immunodeficienza Comune Variabile (ICV) si intende un gruppo eterogeneo di patologie che hanno in comune il riscontro di bassi livelli di immunoglobuline sieriche ed alterata produzione anticorpale (1). Con una prevalenza di 1:25.000, essa colpisce maschi e femmine in egual misura, sebbene tra i bambini sia descritta una predominanza nel sesso maschile (2). L'età di esordio si colloca tipicamente tra la prima infanzia e la terza decade di vita. Si tratta di solito di casi sporadici, ma è stato identificato un 20% di pazienti con familiarità a trasmissione autosomica dominante o recessiva.

Alla base del difetto di maturazione dei linfociti B e della produzione di anticorpi c'è, nella maggior parte dei casi, un difetto intrinseco dei linfociti B, caratterizzato da alterato *signaling* del calcio o dei Toll-Like Receptor (TLR) 7 e 9 (3). In alcuni sottogruppi di pazienti è stato descritto un difetto peculiare intrinseco ai linfociti T, legato a mutazioni del gene ICOS oppure a mutazioni del recettore per il *Tumor Necrosis Factor* (TNF), a testimonianza della vasta eterogeneità genetica della patologia.

Nella maggior parte dei pazienti, i sintomi di presentazione sono da ascrivere alla carente risposta anticorpale nei confronti di batteri piogeni, con conseguente ricorrenza di infezioni batteriche a carico dell'apparato gastrointestinale e delle vie aeree. Talvolta l'esordio può essere più atipico, con linfoadenopatie, malassorbimento con perdita di peso e diarrea, lesioni granulomatose a carico dei polmoni e delle stazioni linfonodali, malattie infiammatorie croniche intestinali e patologie autoimmuni, tra cui piastrinopenia autoimmune o anemia emolitica autoimmune (4). I pazienti affetti da ICV presentano un maggior rischio di linfoma, per lo più a cellule B di tipo non Hodgkin (4), e di tumori, in particolare dello stomaco (5).

In accordo con i criteri della *European Society of Immunodeficiency* (ESID), la diagnosi è ritenuta probabile in pazienti maschi o femmine con marcata riduzione di almeno due classi di immunoglobuline (IgM, IgG, IgA), con esordio dei sintomi oltre i due anni di età, assenza di isoemoagglutinine, scarsa risposta vaccinale ed esclusione di altre cause di ipogammaglobulinemia, come l'agammaglobulinemia legata al cromosoma X (XLA), la sindrome da IperIgM e le forme secondarie a malattie linfoproliferative, ad infezione congenita da rosolia, toxoplas-

sma o citomegalovirus, ad infezione da virus dell'immunodeficienza umana o all'assunzione di farmaci quali glucocorticoidi, sali d'oro e penicillamina (6). Il cardine del trattamento dell'ICV è rappresentato dalla terapia sostitutiva con immunoglobuline (Ig) da praticarsi per via endovenosa o sottocutanea.

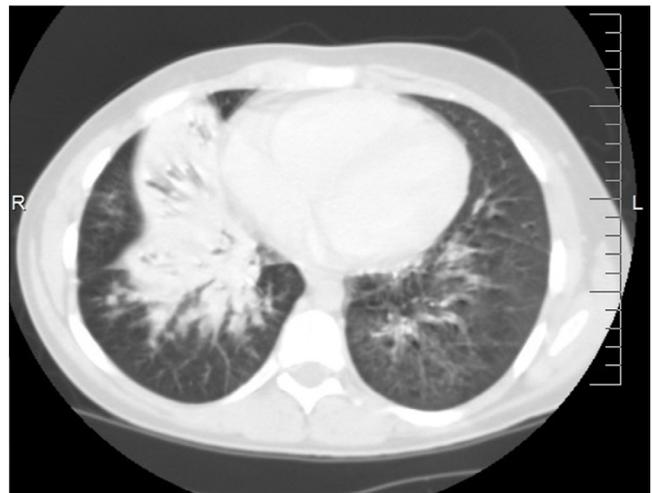
CASO CLINICO

Un ragazzo di diciassette anni giungeva alla nostra osservazione per approfondimento diagnostico in merito ad una storia di infezioni respiratorie ricorrenti delle vie aeree superiori ed inferiori, insorte a partire dalla prima infanzia. L'anamnesi familiare risultava non significativa. L'anamnesi personale patologica remota evidenziava un episodio di convulsione febbrile all'età di otto mesi e di otite media acuta purulenta all'età di quindici anni, per la quale il paziente veniva sottoposto a drenaggio timpanico bilaterale e ad intervento di adenotonsillectomia. Venivano, inoltre, riferiti tre episodi di polmonite, per i quali era sempre stata necessaria antibiotico-terapia endovenosa. Il primo di tali episodi, complicato dalla comparsa di convulsioni, si era verificato all'età di sei anni, in seguito alla somministrazione della seconda dose di vaccino trivalente anti-morbillo, parotite e rosolia, il secondo a quattordici anni, con evidenza radiografica di addensamento al lobo inferiore destro, ed il terzo a sedici anni, con un quadro tomografico di addensamento parenchimalee di bronchiectasie a carico dello stesso lobo e del lobo medio, aree sfumate di "ground glass" e linfadenomegalia bilaterale (figure 1-2).

Fig. 1. Tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace che evidenzia la presenza di bronchiectasie al polmone destro, aree sfumate di ground glass e linfadenomegalie bilaterali.



Fig. 2. Addensamenti polmonari nei lobi medio ed inferiore destro.

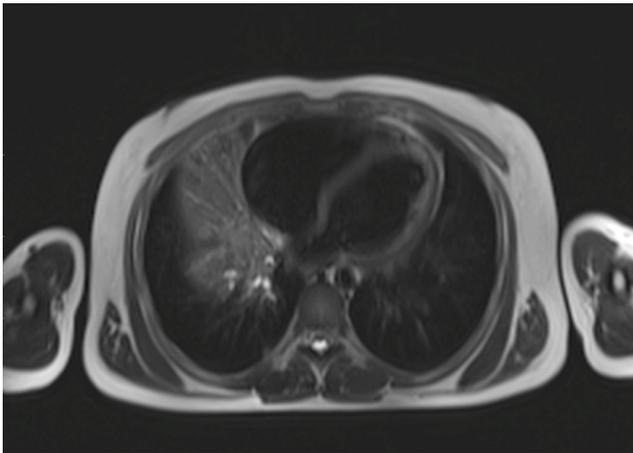


In occasione dell'ultimo episodio venivano eseguiti test del sudore, risultato negativo, e dosaggio delle immunoglobuline sieriche, che rivelava marcata riduzione delle IgG (0,07 g/l; v.n., 6,07-14,84 g/l) e delle IgA (<0,062 g/l; v.n., 0,57-3,0), con IgM nella norma (0,947 g/l; v.n., 0,23-2,81 g/l).

All'ingresso presso la nostra struttura, il paziente presentava tosse ed espettorazione. All'esame obiettivo respiratorio, si rilevavano torace a botte e discreta penetrazione dell'aria con rantoli a medie bolle in territorio basale sinistro. Inoltre, per quanto concerne l'addome, la milza e il fegato risultavano palpabili a 4 cm dall'arco costale; pertanto si praticava un'ecografia addominale, che confermava il reperto di epatosplenomegalia, in assenza di lesioni focali o alterazioni dell'ecostruttura parenchimale.

Durante il successivo *follow-up*, per il riscontro di riduzione del murmure vescicolare veniva praticata radiografia del torace in proiezione antero-posteriore e latero-laterale, che rivelava la presenza di una sfumata area di ipodiafania da impegno alveolo-interstiziale in sede pa-

Fig. 3. RM del torace senza mezzo di contrasto in cui si evidenziano addensamenti a livello dei lobi medio ed inferiore destro.



capnia. La rinofibroscopia, praticata per escludere la presenza di una rinosinusite, è risultata nella norma.

Dal momento che la Risonanza Magnetica (RM) del torace può rappresentare un'alternativa diagnostica alla tomografia computerizzata (TC) in pazienti pediatrici con malattia polmonare cronica (7,8), si decideva di sottoporre il paziente a RM polmonare, che evidenziava a livello dei lobi medio ed inferiore di destra la presenza di un'ampia area di consolidazione parenchimale di aspetto flogistico con broncogramma fluido per ristagno di muco nei bronchi segmentari e subsegmentari, che risultavano di calibro aumentato (reperto questo compatibile con bronchiectasie e bronchiolectasie) (figura 3).

Il paziente pertanto iniziava trattamento fisioterapico respiratorio con maschera a pressione espiratoria positiva.

Per quanto concerne l'ipogammaglobulinemia, veniva avviato un iter diagnostico differenziale volto ad escluderne le principali cause. Gli esami di laboratorio mostravano una conta di linfociti B nella norma, livelli sierici di IgE, IgA, IgG e relative sottoclassi indosabili con IgM nella norma ed isoemoagglutinine assenti. Si riscontrava, inoltre, una risposta anticorpale assente nei confronti degli antigeni vaccinali per epatite B, rosolia, morbillo e parotite. Il test di risposta proliferativa ai mitogeni risultava nella norma, mentre lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie documentava una riduzione del numero dei linfociti B *memory* e *switched memory*. L'analisi di espressione delle proteine CD40L e CD40 alla citofluorimetria e l'analisi molecolare del gene CD40L tramite sequenziamento diretto sono risultate negative, permettendo così di escludere una sindrome da IperIgM da difetto di CD40L o CD40. Pertanto, veniva posta diagnosi di ICV ed iniziata terapia sostitutiva con immunoglobuline umane per via endovenosa alla dose di 400 mg/kg ogni 21 giorni. Nei mesi successivi si riscontrava miglioramento delle condizioni cliniche generali e riduzione significativa della tosse, ma persistenza di intolleranza allo sforzo.

DISCUSSIONE

L'ICV è considerata la forma più frequente di immunodeficienza (9, 10). Diversamente da altre forme di immunodeficienza primitiva, nel 90% dei casi non è possibile identificare un difetto genetico, per cui ad oggi la diagnosi può essere posta unicamente in termini di probabilità sulla base dei criteri elaborati dall'ESID. In singoli casi o famiglie sono state descritte rare mutazioni a carico dei geni ICOS (*inducible costimulator*), TACI (*transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor*), CD19, BAFF-R (*B-cell activating factor*

ra-cardiaca destra, con emidiaframma di destra sfumato nel profilo e seni complementari oblitterati. Veniva pertanto effettuata terapia con amoxicillina-acido clavulanico.

Ai fini di un approfondimento della problematica respiratoria, è stato praticato un esame spirometrico, che mostrava una riduzione dei flussi ai bassi volumi polmonari di grado lieve-moderato, compatibile con un pattern di tipo ostruttivo (FVC, 90% del predetto; FEV₁, 83% del predetto; PEF, 68% del predetto; MEF₇₅, 71% del predetto; MEF₅₀, 67% del predetto; MEF₂₅, 41% del predetto; MMEF, 61% del predetto). Il test farmacologico di reversibilità bronchiale risultava negativo. L'emoanalisi arteriosa evidenziava saturazione e pressione parziale di O₂ nella norma e normo-

receptor), CD81, CD20, CD21 ed LRBA (*lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein*). Mutazioni a carico del gene TACI sono state descritte nel 10% dei pazienti con ICV, ma dal momento che sono state identificate anche nell'1% della popolazione sana vengono considerate come responsabili di un effetto modificatore piuttosto che causali del fenotipo (11). Il quadro è dominato dall'interessamento dei sistemi gastrointestinale e respiratorio, con manifestazioni cliniche ad esordio in genere tra la seconda e la terza decade di vita. Si stima che si giunga alla diagnosi con un ritardo medio di 5-6 anni dall'esordio clinico, con conseguenze spesso notevoli sulle possibilità di gestione della patologia (12). Le infezioni batteriche ricorrenti rappresentano il campanello di allarme più frequente nei pazienti con ICV, la maggior parte delle quali è a carico dei polmoni e dei seni paranasali (70% dei casi) (4, 12). In tabella 1 sono riportate le manifestazioni respiratorie più frequenti in pazienti con immunodeficienza da difetto del compartimento umorale.

Tab. 1. Complicanze respiratorie delle immunodeficienze primitive da difetto del compartimento umorale.

Complicanze non infettive	Complicanze infettive	Complicanze da infiammazione cronica
Anomalie bronchiali (bronchiectasie, assottigliamento della lamina bronchiale, atelettasie, bolle, enfisema, pneumatocele)	Otiti	Fibrosi e granuloma
Anomalie del parenchima polmonare (noduli, cavità)	Rinosinusiti	Ipertensione polmonare ed interstiziopatia polmonare
Anomalie di ventilazione (ostruttive, restrittive, miste)	Bronchiti e polmoniti	Cuore polmonare ed insufficienza respiratoria
Angioedema laringeo	Empiema ed ascessi polmonari	Allergie

La TC del torace, insieme ad altre tecniche di *imaging* e alla valutazione clinico-laboratoristica, gioca un ruolo determinante nella caratterizzazione e quantificazione della progressione del danno polmonare nei pazienti affetti. È stato riportato che l'*outcome* clinico sia nettamente migliore nei pazienti in cui il sospetto di immunodeficienza venga posto prima dell'instaurarsi di un danno polmonare irreversibile (13). Di converso, sia il ritardo diagnostico (dovuto all'eterogeneità delle manifestazioni cliniche dei pazienti affetti da ICV), sia i meccanismi fisiopatologici innescati dalla peculiare disregolazione del sistema immune rendono tali pazienti più suscettibili allo sviluppo di danno polmonare cronico rispetto a soggetti affetti da altre forme di immunodeficienza del compartimento umorale. Aghamohammadi et al hanno riportato, infatti, una maggiore incidenza e severità di episodi di polmonite ed una tendenza alla progressione della malattia polmonare nonostante un'adeguata terapia sostitutiva nei pazienti con ICV rispetto a quanto osservato in soggetti con agammaglobulinemia X-linked (13). Inoltre, la presenza di complicanze quali bronchiectasie è stata messa in relazione con una riduzione significativa della sopravvivenza a lungo termine (14). Sebbene sia stato riportato che il ritardo diagnostico sia inferiore in pazienti con più bassi livelli di IgG alla diagnosi, nel nostro paziente, nonostante i livelli di IgG quasi indosabili e la presenza di multiple infezioni batteriche, vi è stato un significativo ritardo diagnostico.

La prevenzione ed il trattamento adeguato delle infezioni mediante terapia sostitutiva con immunoglobuline, unitamente alla fisioterapia respiratoria ed eventualmente alla profilassi antibiotica, rappresentano un cardine importante della cura dei pazienti con ICV. Nel nostro paziente era purtroppo già presente, alla diagnosi, una malattia polmonare cronica caratterizzata da bronchiectasie e bronchiolectasie. Pertanto, il caso descritto suggerisce la necessità di sottoporre a *screening* per immunodeficienza tutti i pazienti con evidenti campanelli d'allarme per immunodeficienza primitiva al fine di garantire una diagnosi precoce, presupposto fonda-

mentale per una buona qualità di vita dei pazienti affetti. In particolare bisognerà pensare ad un immunodeficit non solo nel paziente con otiti, sinusiti e polmoniti ricorrenti, o affetti da infezioni ricorrenti della cute e degli organi profondi, infezioni gravi (sepsi, osteomieliti, meningiti) ma anche nei pazienti con necessità di antibioticoteraapia endovena per combattere le infezioni o che hanno presentato una scarsa risposta ad antibioticoteraapia protratta.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Ameratunga R, Storey P, Barker R, et al. *Application of diagnostic and treatment criteria for common variable immunodeficiency disorder*. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 257-266.
- (2) Abbott KJ, Gelfand EW. *Common Variable Immunodeficiency. Diagnosis, management and treatment*. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015; 35: 637-658.
- (3) Sathkumara HD, De Silva NR, Handunnetti S, et al. *Genetics of common variable immunodeficiency: role of transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor*. *Int J Immunogenet* 2015; 42: 239-253.
- (4) Salzer U, Warnatz K, Peter HH. *Common variable immunodeficiency - an update*. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: 223.
- (5) Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. *Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency*. *J Clin Immunol* 2007; 27: 308-316.
- (6) Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, et al. *Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder*. *Front Immunol* 2014; 5: 415.
- (7) Montella S, Maglione M, Bruzzese D, et al. *Magnetic resonance imaging is an accurate and reliable method to evaluate non-cystic fibrosis paediatric lung disease*. *Respirology* 2012; 17: 87-91.
- (8) Montella S, Santamaria F, Salvatore M, et al. *Assessment of chest high-field magnetic resonance imaging in children and young adults with noncystic fibrosis chronic lung disease: comparison to high-resolution computed tomography and correlation with pulmonary function*. *Invest Radiol* 2009; 44: 532-538.
- (9) Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al. *Primary immunodeficiencies: 2009 update*. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1161-1178.
- (10) Cirillo E, Giardino G, Gallo V, et al. *Severe combined immunodeficiency-an update*. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1356: 90-106.
- (11) Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. *TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency*. *Nat Genet* 2005; 37: 829-834.
- (12) Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, et al. *Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation*. *J Pediatr* 2009; 154: 888-894.
- (13) Aghamohammadi A, Allahverdi A, Abolhassani H, et al. *Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia*. *Respirology* 2010; 15: 289-295.
- (14) Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. *Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes*. *Blood* 2008; 112: 277-286.