

# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

## CASI CLINICI COMPLESSI IN PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

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

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

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

Quando Policitemia e Dispnea  
da sforzo non sono asma

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

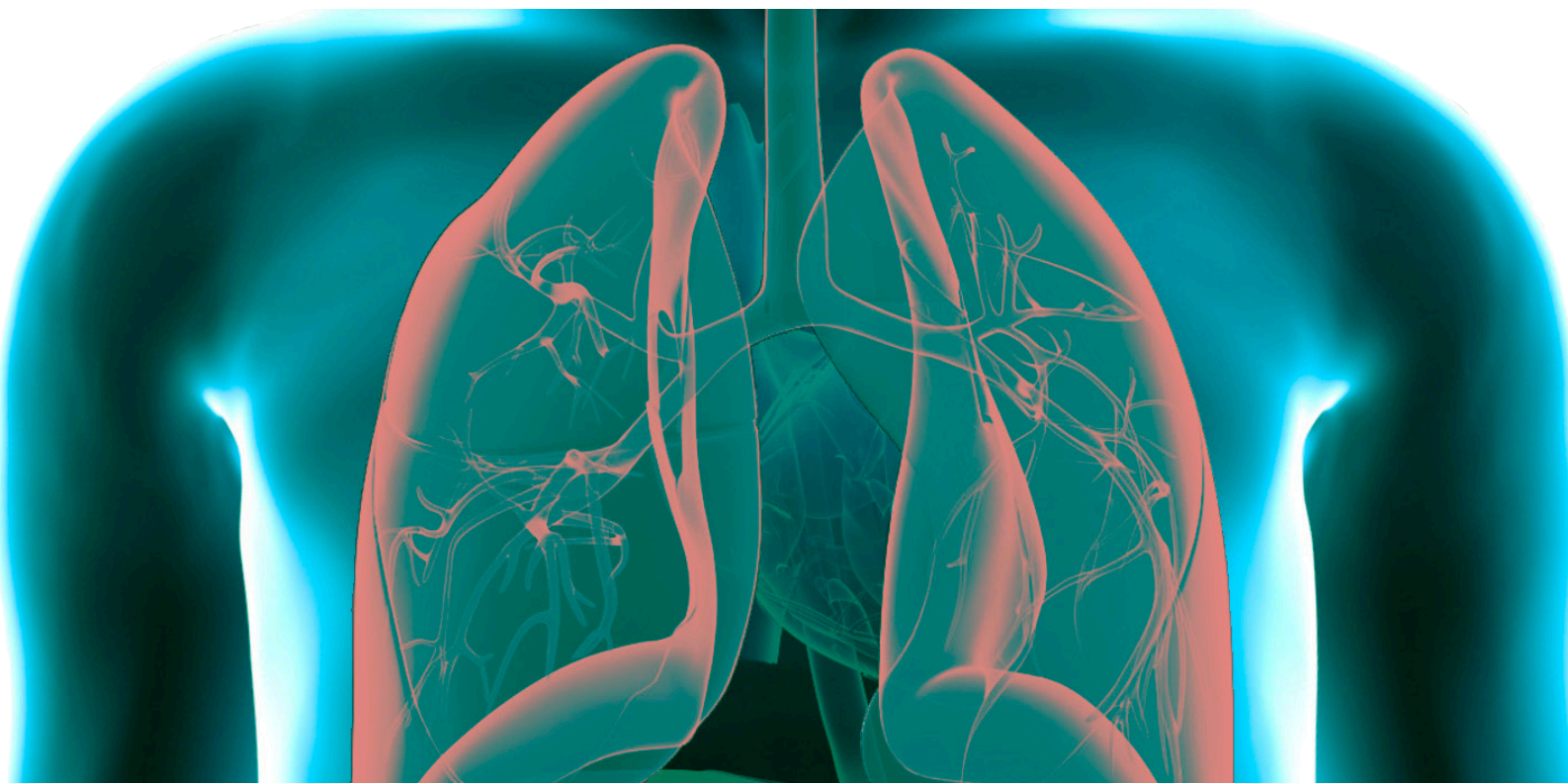
Un caso di polmonite “complicata”

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

Cisti polmonari: “la lunga marcia”

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

La clinica non mente



# 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 Sgrazzutti, 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

# 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.

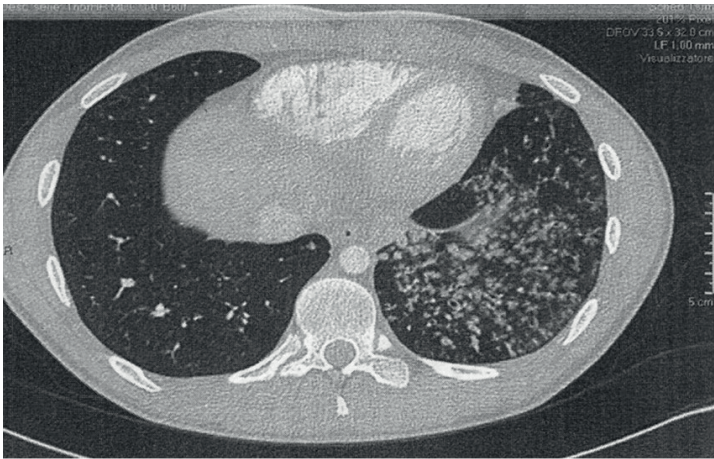
La tabella 1 mostra le caratteristiche presentate dal ragazzo compatibili con quadro di FC.

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 "giubbetto" 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, Colombari 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.