

# Le emorragie polmonari in età pediatrica

Marta Piotto<sup>1\*</sup>, Mara Lelii<sup>2</sup>, Alessia Rocchi<sup>3</sup>, Barbara Madini<sup>2</sup>, Lucia Cerrato<sup>1</sup>, Vittoria Hassan<sup>1</sup>, Maria Francesca Patria<sup>2&</sup>

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

<sup>2</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda, SC Pediatria Pneumoinfettivologia, Ospedale Maggiore Policlinico Milano

<sup>3</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda, SC Pronto Soccorso Pediatrico, Ospedale Maggiore Policlinico Milano

\*primo autore; &autore senior

**Corrispondenza:** Marta Piotto **e-mail:** marta.piotto@unimi.it

## INTRODUZIONE

L'emorragia polmonare in età pediatrica è una condizione rara e spesso severa, sostenuta da un ampio spettro di cause. La fonte del sanguinamento può originare dalle arterie bronchiali o dal microcircolo polmonare e i quadri clinici che ne derivano sono riconducibili ad una condizione di emorragia focale o diffusa. Il segno clinico cardine è l'emottisi, tuttavia la presentazione clinica, specie in età pediatrica, può essere insidiosa, poiché il bambino può non espettorare e la sintomatologia respiratoria può essere aspecifica, con dispnea, distress respiratorio e anemizzazione di grado variabile (Mandal A., *et al.* *Pulm. Crit. Care Med.* 2016;1:1-6). Non sono ad oggi disponibili dati di incidenza e/o prevalenza e la scarsa letteratura degli ultimi anni non ha apportato sostanziali cambiamenti in termini di work-up diagnostico e terapeutico.

## FISIOPATOLOGIA

I polmoni sono serviti da due circolazioni distinte: il circolo bronchiale (rami delle arterie bronchiali, a basso volume e alta pressione) e il circolo polmonare (rami dell'arteria polmonare, ad alto volume e bassa pressione). Nelle forme focali il sanguinamento origina per lo più da un danno di uno o più vasi della circolazione bronchiale, mentre nelle forme diffuse (*diffuse alveolar haemorrhage*, DAH) la causa è da ricercare in un sanguinamento della circolazione polmonare, spesso di lieve entità, ma ripetuto nel tempo. L'evento emorragico determina un'alterazione del rapporto ventilazione-perfusione di grado variabile, dipendente dall'area di superficie alveolare coinvolta, e che è a sua volta causa di ipossiemia e distress respiratorio, ulteriormente aggravati dalla anemizzazione. In caso di emorragie ricorrenti il polmone può andare incontro a fibrosi con conseguente deficit restrittivo e alterazione permanente degli scambi gassosi polmonari (Susarla S.C., *et al.* *Curr. Opin. Pediatr.* 2007;19:314-320).

## EZIOLOGIA

Le cause di emorragie polmonari sono numerose (Figura 1). Tra le eziologie più frequenti di *emorragia focale* sono annoverate le infezioni broncopolmonari, in cui l'infiammazione della mucosa delle vie aeree può predisporre alla rottura di piccoli vasi sanguigni, in particolare durante la tosse. Le bronchiectasie correlate a Fibrosi Cistica (FC), a Discinesia Ciliare Primitiva (DCP), immunodeficit o idiopatiche, sono un'altra causa comune di emorragie focali, poiché l'infiammazione cronica delle vie aeree favorisce la neo-angiogenesi e il rimodellamento vascolare con sviluppo di vasi tortuosi ed ectasici, a rischio di rottura. Il sanguinamento che ne deriva, specie in caso di FC, può essere massivo e richiedere un intervento terapeutico urgente. L'inalazione di corpo estraneo, i traumi e le malformazioni vascolari e polmonari rappresentano altre possibili cause di emorragia focale. La DAH è invece manifestazione di un danno alveolare, che può essere su base immunologica, come nel caso delle vasculiti ANCA-associate, della sindrome rene-polmone di Goodpasture e di altre malattie da immunocomplessi, come il lupus eritematoso sistemico e la porpora di Henoch-Schonlein (Quadrelli S., *et al.* *Respir. Med.* 2017;129:59-62). Tra le cause non immunologiche di DAH si annoverano principalmente le cardiopatie che determinano un aumento della pressione nella circolazione polmonare, le polmoniti virali e le coagulopatie (malattia di Von Willebrand, emofilia, insufficienza epatica). L'emosiderosi polmonare idiopatica (*Idiopathic pulmonary hemosiderosis*, IPH) è una rara forma di DAH a eziologia sconosciuta, più frequente nei primi anni di vita, caratterizzata da episodi ricorrenti di emorragia alveolare, anemizzazione e addensamenti interstiziali diffusi all'esame radiografico del torace. Non essendo disponibile un esame patognomonico specifico, la diagnosi di IPH, che richiede l'esclusione

delle altre cause di DAH, è spesso tardiva, con il rischio di una progressiva fibrosi interstiziale ad elevato tasso di mortalità (Saha B.K. *Respir. Med.* 2021;176:106234).

## CLINICA

Il segno clinico principale in corso di emorragia polmonare focale o diffusa è l'emottisi ovvero l'emissione con la tosse di sangue di origine sottoglottica. L'emottisi può essere lieve e intermittente, specie nelle DAH, oppure massiva e improvvisa con conseguente instabilità emodinamica, come nel caso di sanguinamento dalle arterie bronchiali in pazienti con FC.

Tuttavia nel bambino piccolo, che non è in grado di espettorare, la presentazione clinica può essere più subdola, con sintomi respiratori sfumati e aspecifici (tosse, wheezing e dispnea di grado variabile), associati o meno a segni di anemizzazione ingravescente (pallore, tachicardia, astenia) (Castellazzi L., *et al. Ital. J. Pediatr.* 2016;42:86). Nelle forme di DAH ad eziologia immunologica l'interessamento di altri distretti (rene, cute, SNC, articolazioni) è frequente e va sempre ricercato.

## WORK UP DIAGNOSTICO

Per un corretto iter diagnostico è prioritaria un'approfondita **raccolta anamnestica**, per determinare l'entità del sanguinamento e distinguere l'emottisi dalle perdite ematiche di provenienza dal tratto gastrointestinale (ematemesi) o dalle alte vie aeree (epistassi). L'emottisi è abitualmente preceduta dalla tosse, il materiale espettorato è di colorito rosso acceso e schiumoso perché arterializzato, con pH alcalino; l'ematemesi è preceduta da vomito e si presenta con sangue di colore rosso scuro, spesso coagulato e con pH acido per la presenza contestuale di secrezioni gastriche. Va inoltre ricercata l'eventuale presenza di patologie di base (FC, DCP, immunodeficit, bronchiectasie, cardiopatie) o di terapie farmacologiche in corso, possibili fattori di rischio per sanguinamento. **L'esame obiettivo** deve valutare attentamente i parametri vitali, eventuali anomalie a carico delle alte e basse vie aeree, oltre che ricercare eventuali segni di interessamento extrapolmonare, in particolare di coinvolgimento renale, di vasculite sistemica (artralgie/artriti, sintomi neurologici o cutanei) o di coagulopatia (ecchimosi, ematroidi ecc). Oltre alla valutazione in urgenza, comprensiva dei fattori della coagulazione e di un esame urine chimico-fisico, **le indagini ematochimiche**, suggerite dal sospetto diagnostico, devono includere una valutazione sierologica completa, associata a Mantoux e Quantiferon, nel sospetto di infezione, e una valutazione immunologica ed autoanticorpale in caso di sospetta DAH (Tabella 2). La **valutazione cardiologica** con ecocardiogramma è un altro atto diagnostico prioritario per escludere anomale cardiache in grado di sostenere un sanguinamento alveolare. **I test di funzionalità respiratoria**, se eseguiti in fase di malattia attiva possono mostrare variabilmente un pattern ostruttivo o restrittivo, ma hanno valenza soprattutto nel follow-up. La diffusione CO (DLCO) può risultare normale o addirittura aumentata in fase acuta, a causa di un aumento del legame del monossido di carbonio con l'emoglobina intra-alveolare. In caso di emorragia ricorrente, come nelle DAH e nella IPH, il parenchima polmonare può andare incontro a progressiva fibrosi interstiziale con conseguente sindrome restrittiva associata a riduzione della DLCO. Un corretto iter diagnostico non può prescindere da una **valutazione radiologica** e la radiografia del torace, esame di primo livello, può aiutare nella distinzione tra forme focali e diffuse, mentre la TAC con mezzo di contrasto ha una accuratezza diagnostica superiore ed è di maggiore ausilio nella diagnosi di infezioni, anomalie vascolari e nella diagnostica differenziale delle diverse forme di DAH. La **broncoscopia** è utile per confermare il sanguinamento dalle vie aeree, per individuarne la sede e/o evidenziare eventuali lesioni bronchiali o corpi estranei. Il **lavaggio bronco-alveolare** (BAL) risulta emorragico in aliquote successive in caso di DAH recente ed è in grado di individuare la presenza di siderofagi (macrofagi ricchi in emosiderina, patologici se > 20% dei macrofagi totali), segno di pregresso sanguinamento, fino a 60 giorni dall'evento acuto.

Con gli accertamenti sopra esposti si riesce ad individuare una causa di sanguinamento polmonare in più della metà dei casi; tuttavia, nelle situazioni in cui la diagnosi rimanga elusiva o non sia possibile biopsiare altri organi (vie aeree superiori nella granulomatosi con poliangerite, rene nella sindrome di Goodpasture), la **biopsia polmonare** può fornire una diagnosi istopatologica precisa nei bambini con DAH ed indirizzare alla terapia mirata (Saha B.K. *Respir. Med.* 2021;176:106234).

In conclusione, le emorragie polmonari in età pediatrica sono condizioni rare ed eterogenee. Per un corretto iter terapeutico è prioritario individuare la causa eziologica sottostante al sanguinamento attraverso un percorso diagnostico razionale e articolato.

**Fig. 1:** Principali cause di emorragia polmonare in età pediatrica.

Cause di emorragie polmonari localizzate	Cause di emorragie alveolari diffuse (DAH)
<b>Infettive</b>	<b>Immuno-mediate (capillariti)</b>
Bronchiectasie (FC, DCP, immunodeficit) Tubercolosi Polmoniti, ascessi polmonari	Vasculiti ANCA associate Sindrome di Goodpasture LES Porpora di Shoenlein Henoch
<b>Malformazioni congenite polmonari</b>	<b>Non immuno-mediate</b>
CPAM, sequestro, cisti broncogena	Polmoniti virali Emosiderosi Polmonare Idiopatica Coagulopatie Graft Versus Host Disease in Tx midollare Farmaci (amiodarone, penicillamina, sirolimus, farmaci citotossici)
<b>Traumi polmonari/inalazione di corpi estranei</b>	<b>Cause cardiache</b>
<b>Anomalie vascolari</b>	Stenosi/insufficienza mitralica Ipertensione polmonare (primitiva o secondaria) Insufficienza cardiaca congestizia
Angiomi Malformazioni A-V Tromboembolie	
<b>Coagulopatie</b>	
<b>Altre</b>	
Neoplasie Patologie catameriali (endometriosi)	

**Fig. 2:** Esami ematochimici da eseguire in caso di emorragia polmonare.

<b>Routine</b>
Emocromo + f, reticolociti, biochimica, VES, PCR, PCT, PT, PTT, fibrinogeno, D-dimero, <b>Esame urine</b>
<b>Ematologia</b>
Ferro, ferritina, LDH, Test Coombs, aptoglobina
<b>Immunità</b>
IgA, IgG, IgM, IgE totali + specifiche, sottoclassi IgG, sottopopolazioni linfocitarie, risposta vaccinale
<b>Autoimmunità</b>
ANA, Ab anti DNA, ENA, ANCA, Fattore Reumatoide, ASMA, Ab anti GBM, Ab anti cardiolipina, Ab anti CCP, Ab anti fosfolipidi, C3, C4 Ab anti transglutaminasi
<b>Altre</b>
Sierologie per virus e batteri (+ Mycoplasma, Chlamida, Legionella), Mantoux, Quantiferon, Ag galattomannano, IgE aspergillo