

Le emorragie polmonari in età pediatrica

Marta Piotto^{1*}, Mara Lelii², Alessia Rocchi³, Barbara Madini², Lucia Cerrato¹, Vittoria Hassan¹, Maria Francesca Patria^{2&}

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Milano

²Fondazione IRCCS Ca' Granda, SC Pediatria Pneumoinfettivologia, Ospedale Maggiore Policlinico Milano

³Fondazione 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)
Infettive	Immuno-mediate (capillariti)
Bronchiectasie (FC, DCP, immunodeficit) Tubercolosi Polmoniti, ascessi polmonari	Vasculiti ANCA associate Sindrome di Goodpasture LES Porpora di Shoenlein Henoch
Malformazioni congenite polmonari	Non immuno-mediate
CPAM, sequestro, cisti broncogena	Polmoniti virali Emosiderosi Polmonare Idiopatica Coagulopatie Graft Versus Host Disease in Tx midollare Farmaci (amiodarone, penicillamina, sirolimus, farmaci citotossici)
Traumi polmonari/inalazione di corpi estranei	Cause cardiache
Anomalie vascolari	Stenosi/insufficienza mitralica Ipertensione polmonare (primitiva o secondaria) Insufficienza cardiaca congestizia
Angiomi Malformazioni A-V Tromboembolie	
Coagulopatie	
Altre	
Neoplasie Patologie catameriali (endometriosi)	

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

Routine
Emocromo + f, reticolociti, biochimica, VES, PCR, PCT, PT, PTT, fibrinogeno, D-dimero, Esame urine
Ematologia
Ferro, ferritina, LDH, Test Coombs, aptoglobina
Immunità
IgA, IgG, IgM, IgE totali + specifiche, sottoclassi IgG, sottopopolazioni linfocitarie, risposta vaccinale
Autoimmunità
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
Altre
Sierologie per virus e batteri (+ Mycoplasma, Chlamida, Legionella), Mantoux, Quantiferon, Ag galattomannano, IgE aspergillo