

La diagnosi differenziale delle bronchiectasie in età pediatrica: la sindrome di Williams-Campbell

Differential diagnosis of bronchiectasis in children: Williams-Campbell syndrome

Laura Barrocu¹, Lucia Ronco¹, Irene Esposito¹, Cinzia Ferrero¹, Giulia Cammi¹, Roberta Cotti², Anna Folino¹, Elisabetta Bignamini¹

¹ SC Pneumologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

² SSD Radiologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

Corrispondenza: Laura Barrocu **e-mail:** lbarrocu@cittadellasalute.to.it

Riassunto: Le bronchiectasie sono una dilatazione abnorme e spesso irreversibile dei bronchi, la cui presentazione clinica comprende tosse umida/produuttiva, con abbondanti secrezioni respiratorie e frequenti infezioni delle vie aeree. Le cause di bronchiectasie possono essere molteplici: la diagnosi precoce così come la corretta determinazione dell'eziologia sono essenziali per garantire una gestione ottimale e rallentare il grado di compromissione respiratoria. In questo articolo presentiamo il caso di un ragazzo giunto alla nostra attenzione per la prima volta per una grave riacutizzazione respiratoria. Nel *work-up* diagnostico sono state escluse le principali cause di bronchiectasie, tra cui la fibrosi cistica (FC), la discinesia ciliare primitiva (DCP), i disordini congeniti dell'immunità e le cause infettive. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) volumetrica del torace mostrava bronchiectasie cistiche/cilindriche distali alla terza diramazione bronchiale le quali andavano incontro a "ballooning" durante l'inspirazione e a collabimento durante l'espirazione. Questo è un segno suggestivo di sindrome di Williams-Campbell, una rara malformazione congenita che comporta l'assenza di cartilagine nella struttura bronchiale e la cui diagnosi richiede un'accurata valutazione del paziente, l'esclusione delle altre possibili cause di bronchiectasie e l'evidenza delle peculiari caratteristiche radiologiche alla HRCT del torace. Il paziente veniva trattato con antibioticoterapia, ossigenoterapia e fisioterapia respiratoria e inserito in lista di trapianto polmonare vista la gravità del quadro clinico e della compromissione funzionale.

Parole chiave: bronchiectasie, diagnosi differenziale, sindrome di Williams-Campbell.

Summary: Bronchiectasis is an abnormal and irreversible bronchial wall dilation. Its clinical presentation includes wet/productive cough, abundant mucus production and recurrent respiratory infections. Bronchiectasis causes could be various: early diagnosis as well as right aetiopathology are essential to guarantee an optimal management and to slow the respiratory compromise progression. In this clinical case, we report a young boy's history who he was admitted for the first time with a severe respiratory exacerbation with unknown nature bronchiectasis. We proceeded excluding bronchiectasis common causes: Cystic Fibrosis, Primary Ciliary Dyskinesia, immune disorder and infective causes. Chest high resolution computer tomography (HRCT) showed cystic/cylindrical distal third bronchial branch bronchiectasis, which ballooned during inspiration and collapsed during expiration. These are signs of Williams-Campbell syndrome, a rare congenital malformation where there is lack of cartilage in the bronchial structure and whose diagnosis require a deep clinical history, an exclusion of other causes of bronchiectasis and characteristic chest CT findings with expiratory airway collapse. Patient's therapy involves antibiotic, oxygen and physiotherapy. Given the severity of the disease and the compromised pulmonary function, the patient was inserted in the lung transplant list.

Keywords: bronchiectasis, differential diagnosis, Williams-Campbell syndrome.

CASO CLINICO

Un ragazzo di 14 anni, originario del Marocco e arrivato per la prima volta in Italia da circa due mesi, accedeva in Pronto Soccorso per comparsa di dispnea ingravescente, tosse e inappetenza. Dai dati anamnestici, difficili da ricostruire per problematiche sociali e familiari, emer-

gevano un episodio di bronchiolite nel primo anno di vita e, in seguito, infezioni respiratorie ricorrenti non meglio definite con progressivo sviluppo di deformità toracica, inappetenza e calo ponderale.

Alla visita il ragazzo presentava condizioni generali scadenti, astenia, tachipnea (frequenza respiratoria 34 atti/min) ipossia (saturazione ossiemoglobinica del 79% in aria ambiente), in un quadro di malnutrizione grave con Body Mass Index (BMI) di 11, <3° percentile per età e sesso. All'esame obiettivo si evidenziava *clubbing* digitale, deformità toracica (*pectus carinatum*) ed inadeguata dinamica respiratoria con fini crepitii diffusi in tutto l'ambito polmonare. All'emogasanalisi capillare si riscontrava ipercapnia cronica (pH 7,37, pCO₂ 56,8 mmHg, HCO₃ 32 mEq/l), mentre i restanti esami ematochimici non risultavano dirimenti (esame emocromocitometrico e funzionalità epato-renale nella norma, indici di flogosi negativi). La radiografia del torace mostrava importante deformità toracica, iperespansione polmonare bilaterale e lesioni bronchiectasiche in parte associate a infarcimento mucoide (Figura 1 a, b). Alla luce del quadro clinico-radiologico veniva eseguita una HRCT torace volumetrica con riscontro di numerose e voluminose bronchiectasie con pareti ispessite e calibro fino a 1 cm, associate a infarcimento mucoide e evidenza di atelettasia completa del lobo superiore sinistro (Figura 1 c, d, e). Il paziente veniva ricoverato, trattato con ossigenoterapia ad alti flussi, antibiotici a largo spettro associati inizialmente a steroidi sistemici, broncodilatatori inalatori, con graduale miglioramento clinico. Si impostava, inizialmente, supporto nutrizionale parenterale per ottimizzare l'apporto nutritivo e venivano intraprese sedute di fisioterapia respiratoria con acceleratore di flusso espiratorio con buoni risultati e buona tolleranza da parte del giovane.

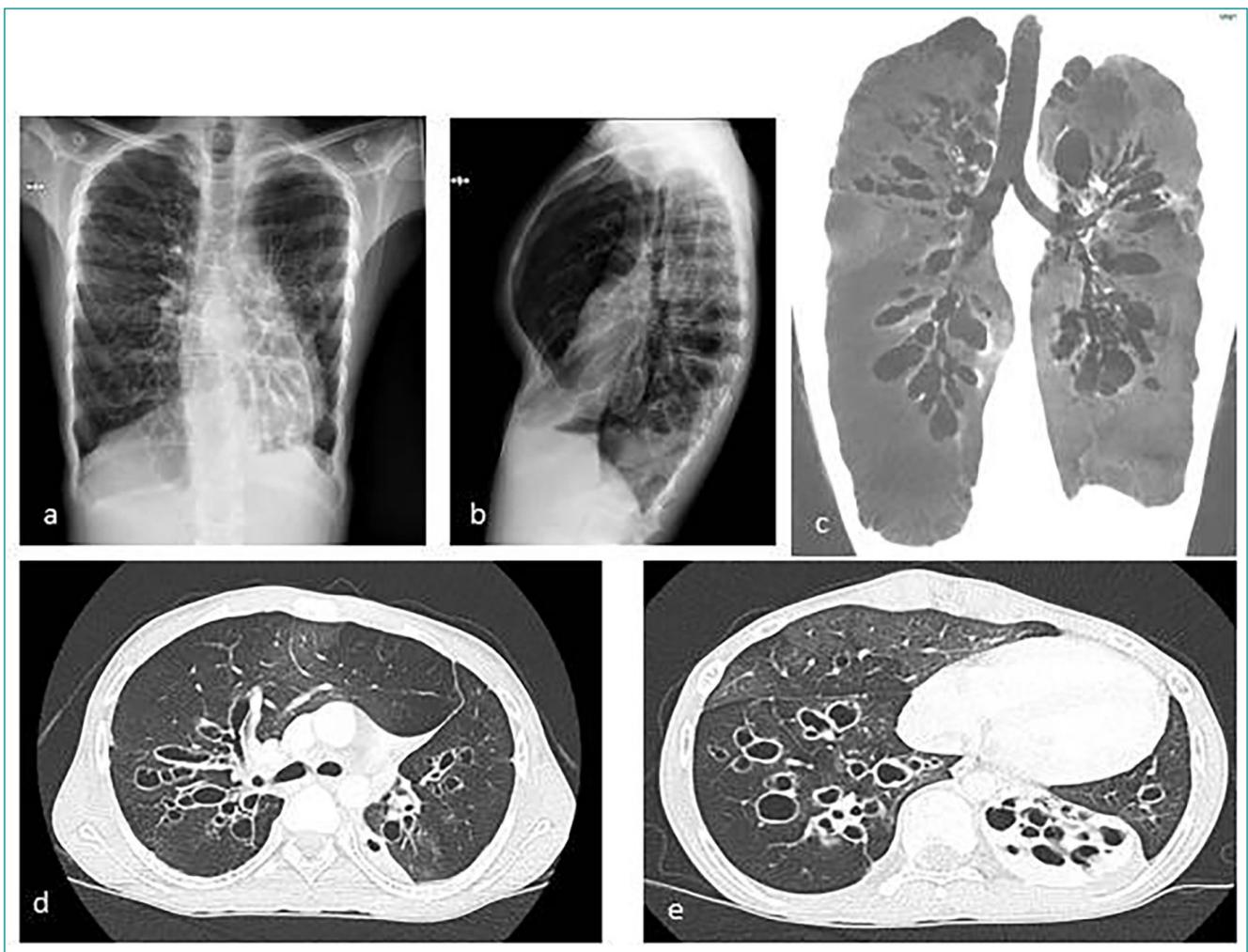


Fig. 1: **a.** Radiografia del torace in proiezione antero-posteriore; **b.** Radiografia del torace in proiezione laterale; **c, d, e.** Ricostruzione tridimensionale (c) e scansioni assiali (d, e) basali della HRCT volumetrica del torace che evidenziano numerose bronchiectasie con atelettasia completa del lobo superiore sinistro.

Durante il ricovero sono stati effettuati diversi accertamenti per individuare l'eziologia delle bronchiectasie. Il test del sudore risultava negativo (cloruro 12,96 mEq/L su 133 mg di sudore) e il sequenziamento completo del gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), evidenziava unicamente la presenza della variante R668C in eterozigosi (sensibilità e specificità analitica del test: >99%). L'esame ultrastrutturale dell'epitelio ciliare da *brushing* nasale risultava normale. Alla broncoscopia si descrivevano osti bronchiali pervi ed esplorabili bilateralmente, abbondanti secrezioni mucopurulente diffuse e lieve restringimento del bronco principale di sinistra, senza significativo collabimento con i colpi di tosse. Dal punto di vista infettivologico, sono state escluse le micobatteriosi polmonari tipiche e atipiche (quantiferon negativo, ricerca diretta di bacilli acido-alcol resistenti su escreato negativa, colturale specifico su escreato e su broncoaspirato negativo), l'aspergillosi polmonare allergica (IgE totali nella norma, prick test e RAST aspergillo negativi), e le infezioni da *Mycoplasma* e *Chlamydia* (sierologie negative). L'esame colturale su escreato è risultato positivo per *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente. Le valutazioni specialistiche (immunologiche, cardiologiche, neurologiche, endocrinologiche, genetiche, allergologiche, otorinolaringoiatriche) escludevano la presenza di specifiche alterazioni sottostanti o ulteriori compromissioni d'organo. A distanza di qualche mese veniva ripetuta una HRCT volumetrica in cui si confermavano le bronchiectasie bilaterali a carico dei bronchi subsegmentari con risparmio dei bronchi principali. In aggiunta, si evidenziavano la dilatazione delle ectasie bronchiali (*balloning*) nelle fasi inspiratorie e il collabimento delle stesse (*collapsing*) nelle scansioni in espirazione (Figura 2).

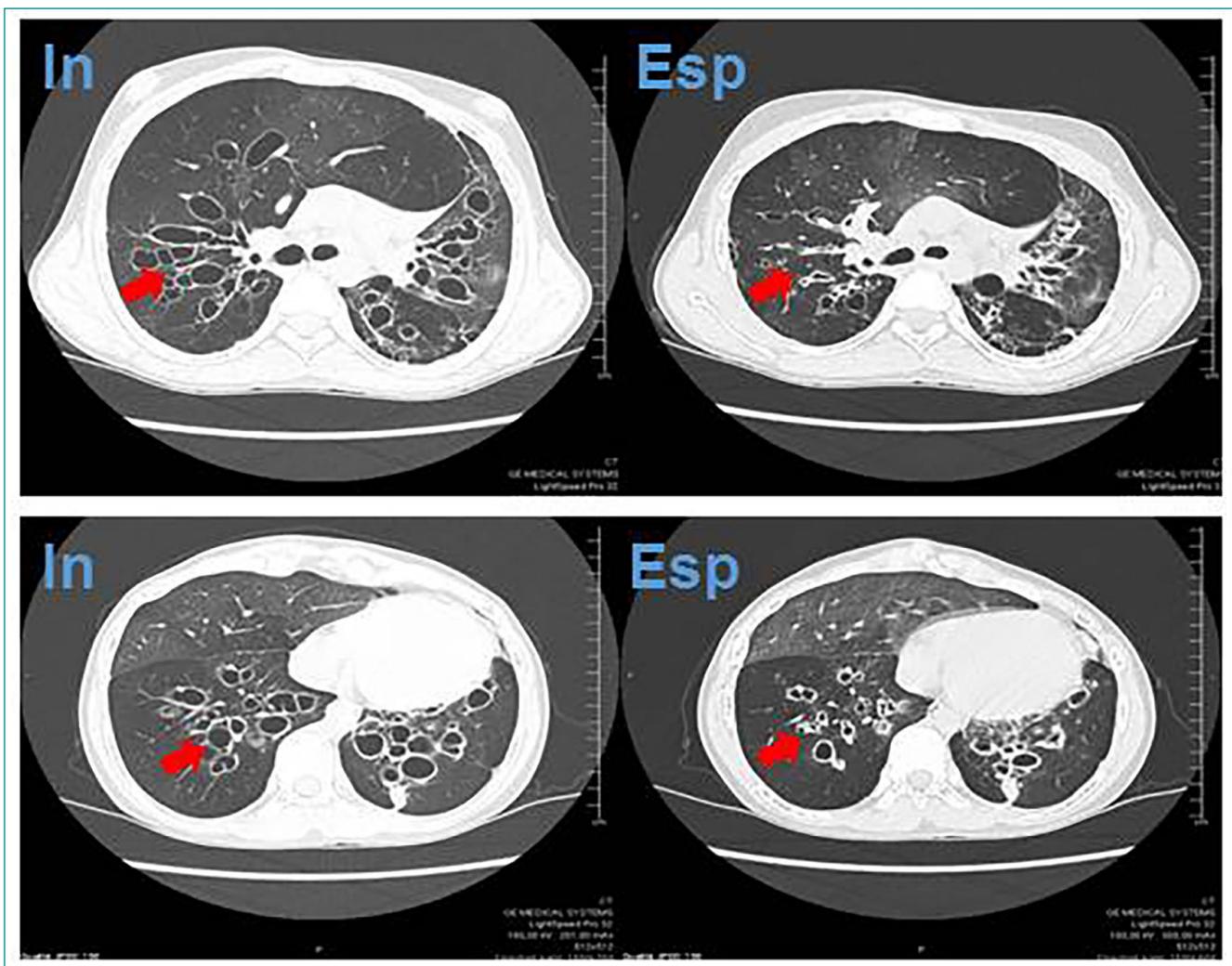


Fig. 2: Scansioni assiali della HRCT volumetrica del torace eseguite in inspirazione e espirazione, in cui si evidenziano (freccie) la distensione e il collabimento bronchiale nelle scansioni rispettivamente in inspirazione (a sinistra) e espirazione (a destra).

La storia clinica e l'aspetto radiologico delle bronchiectasie, associati all'esclusione delle principali cause di bronchiectasie, ci hanno portato a considerare come diagnosi verosimile la sindrome di Williams-Campbell. La diagnosi istologica non è stata eseguita in considerazione dell'invasività e dei potenziali rischi di una biopsia bronchiale in vivo in relazione alla situazione clinica specifica del paziente.

Con le cure intraprese, le condizioni del giovane sono progressivamente migliorate, in particolar modo dal punto di vista nutrizionale (BMI 20,5 – 19° percentile), ma la compromissione polmonare era tale da non consentire un significativo miglioramento funzionale né ha reso possibile la sospensione dell'ossigenoterapia. In particolare, le prove funzionali confermavano un severo deficit misto restrittivo-ostruttivo alla spirometria (FEV₁ 26% del predetto, FVC 34% del predetto) con ridotta *performance* al 6-minute walking test.

Per tali ragioni il ragazzo è stato inserito in lista attiva di trapianto bipolmonare ed è stato dimesso al domicilio in ossigenoterapia ad alti flussi >15 ore al giorno, alternata a ossigeno a bassi flussi durante le restanti ore, mantenendo buoni livelli di saturazione ossiemoglobinica (93-95% in O₂ 1-2 lt/min) e stabilizzazione degli scambi respiratori. Prosegue inoltre la terapia con corticosteroidi inalatori e broncodilatatori e le sedute di fisioterapia respiratoria quotidiane.

Il paziente effettua controlli ambulatoriali trimestrali con monitoraggio della saturazione, della funzionalità respiratoria e dell'esame batteriologico su escreato. Le sue condizioni cliniche generali sono migliorate e gli consentono di avere una discreta qualità di vita.

DISCUSSIONE

Le bronchiectasie sono un'entità polmonare cronica caratterizzata da una progressiva e spesso irreversibile dilatazione della parete bronchiale, associata a infiammazione delle vie aeree, infezioni polmonari ricorrenti e distruzione della parete bronchiale (1). Esse rientrano, insieme alle bronchiti batteriche protratte, nello spettro dei disordini suppurativi polmonari (2). Le cause di bronchiectasie sono ascrivibili a meccanismi fisiopatologici diversi ma collegati tra loro: è stato infatti ipotizzato un circolo vizioso in cui l'alterata *clearance* muco-ciliare e il ristagno di muco, la cronicizzazione della flogosi delle vie aeree, il deficit dell'immunità innata e adattativa e la conseguente suscettibilità alle colonizzazioni da parte di microrganismi comportano infezione cronica delle vie aeree con conseguente distruzione e rimodellamento della parete delle stesse, che a loro volta favoriscono il perpetuarsi del circolo vizioso (3). In alcune categorie di pazienti, le bronchiectasie possono essere prevenibili o in certa misura risolvibili: la corretta determinazione della diagnosi causale permette, in casi selezionati, un *outcome* favorevole, ma il tasso di successo o di guarigione dipende principalmente dall'eziologia e dall'appropriatezza diagnostica, dalla gravità del quadro e dalla qualità e dal *timing* delle cure intraprese (4). Si stima che fino al 50% dei casi, non si individua l'eziologia specifica e le bronchiectasie vengono definite "idiopatiche" (5). La Tabella 1 mostra elencate le principali cause di bronchiectasie in età pediatrica.

Le bronchiectasie correlate alla FC rappresentano un'entità clinica a sé e sono maggiormente descritte nella razza caucasica, dove la FC ha notoriamente un'incidenza più elevata. Tra i Paesi a basso reddito, è descritta una più alta incidenza di bronchiectasie dovuta a cause infettive, disordini immunitari, aspirazione cronica, DCP e anomalie strutturali delle vie aeree. I dati in letteratura mostrano che la prevalenza di bronchiectasie non-FC varia in modo estremo da 0,2 a 735 casi ogni 100.000 bambini nel mondo, con una prevalenza più alta e una più alta incidenza di cause post-infettive nelle popolazioni in cui il più basso livello socioeconomico e la limitata accessibilità alle cure spesso ritardano la diagnosi e la terapia (6).

La diagnosi di bronchiectasie richiede la presenza di una storia clinica suggestiva a cui si associa il dato radiologico di ectasia bronchiale, secondo precise definizioni radiologiche (Figura 3). La HRCT con acquisizione volumetrica è l'esame *gold standard* per la diagnosi (7) e consente di definire l'esatta localizzazione e distribuzione delle stesse, così da indirizzarne la diagnosi eziologica. Singh e colleghi propongono un algoritmo diagnostico basato sul *pattern*

Tab. 1: Cause di bronchiectasie
Alterata clearance mucociliare
Fibrosi Cistica
Discinesia Ciliare Primitiva
Immunodeficienza primitiva o secondaria
Deficit immunologici congeniti
Immunodeficienze acquisite
Infezioni polmonari
Polmoniti gravi/ricorrenti
Bronchiti batteriche protratte
Infezione da <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> o micobatteri atipici
Infezioni virali (morbillo, influenza, adenovirus)
Bronchiolite obliterante post-infettiva
Ostruzioni tracheo-bronchiali
Anomalie congenite (stenosi/malacia tracheo-bronchiale)
Inalazione corpo estraneo
Adenopatie ilari (tubercolosi, sarcoidosi)
Ostruzioni intraluminari e neoplasie
Aspergillosi bronco-polmonare allergica
Sindrome del lobo medio
Sindromi congenite con bronchiectasie generalizzate
Sindrome di Williams-Campbell
Sindrome di Mounier-Kuhn
Miscellanea
Malattia da reflusso gastro-esofageo
Malattie genetiche (sindrome di Marfan, Atassia-teleangectasia)
Malattie autoimmuni/reumatologiche
Malattie infiammatorie croniche intestinali
Malattie neurologiche/neuromuscolari
Inalazione di tossici

di distribuzione delle bronchiectasie: bronchiectasie confinate a una parte del polmone rifornita da un singolo bronco lobare o segmentale suggeriscono una causa anatomica-strutturale, mentre bronchiectasie diffuse indirizzano verso cause sistemiche (infiammatorie, infettive o congenite) (8) (Figura 3).

La diagnosi differenziale prevede l'esecuzione di indagini laboratoristiche e strumentali di primo e secondo livello (4). Poeta e colleghi suggeriscono una flowchart operativa per escludere, con opportuni test e relativi esami diagnostici, la FC, la DCP e deficit immunologici (2). Se nessun esame è dirimente, si procede all'esecuzione di ulteriori indagini, tra cui broncoscopia e gastroscopia, per escludere rispettivamente inalazione di corpo estraneo o anomalie/ostruzioni/compressioni bronchiali, aspirazione gastrica cronica o alterazioni della deglutizione. Le ricerche microbiologiche, che comprendono l'esecuzione di sierologia per batteri tipici e atipici, esami colturali su espettorato e lavaggio broncoalveolare, sono necessarie per escludere cause infettive (2). Nel caso descritto, tutti gli accertamenti effettuati sono risultati negativi o nei limiti di norma.



Fig. 3: Diagnosi di bronchiectasie e diagnosi differenziale in base alla localizzazione e alla distribuzione radiologica. ABPA: aspergilloso broncopolmonare allergica; TB: tubercolosi; PCD: discinesia ciliare primitiva; NTM: micobatteriosi non tubercolare; ILD: malattie interstiziali polmonari (7, 8).

A completamento, occorre considerare e escludere cause di meno comune riscontro, tra cui l'aspergilloso broncopolmonare allergica, le malattie autoimmuni (rettocolite ulcerosa e malattia di Crohn), la sarcoidosi, il deficit di alfa-1 antitripsina, le sindromi genetiche (sindrome di Down e sindrome di Marfan) e le sindromi malformative congenite bronchiali, tra cui la sindrome di Mounier-Kuhn (o tracheobroncomegalia) e la sindrome di Williams-Campbell (o broncomalacia congenita) (5).

Nel caso riportato, la storia clinica molto carente ha complicato la ricerca diagnostica: una bronchiolite durante il primo anno di vita era l'unico episodio infettivo riportato in anamnesi e nessuna informazione era disponibile in merito a terapie specifiche o eventuali ricoveri ospedalieri. Infezioni respiratorie ripetute, protratte o non propriamente trattate possono essere state la causa primaria delle bronchiectasie oppure un fattore aggravante un quadro primitivo sottostante.

La HRCT del torace del paziente evidenziava, oltre alle dimensioni e alla localizzazione delle bronchiectasie, una peculiare caratteristica radiologica, il "ballooning" dei bronchi durante la massima inspirazione e il collasso delle pareti ectasiche durante l'espiazione. Questo dato, unitamente alla localizzazione delle bronchiectasie distali alla terza ramificazione bronchiale, è significativo per la diagnosi di sindrome di Williams-Campbell (WCS). La WCS è una sindrome congenita rara, descritta per la prima volta nel 1959 da Howard Williams e Peter Campbell su pazienti pediatriche con infezioni respiratorie ricorrenti. All'analisi istopatologica eseguita sul polmone di uno dei pazienti si evidenziava l'assenza pressoché omogenea di cartilagine nella struttura dei bronchi compresi tra la terza e la sesta divisione bronchiale, con normale rappresentazione delle altre strutture non cartilaginee (9). L'incidenza è rara e il meccanismo eziopatogenetico non è attualmente noto: si pensa che una causa malformativa porti a uno sviluppo alterato delle strutture bronchiali con conseguente dilatazione cistica, ristagno di muco e sovrainfezione batterica (10). La diagnosi è di esclusione e richiede una storia clinica suggestiva, l'esclusione delle altre cause note di bronchiectasie e la dimostrazione radiologica di bronchiectasie cistiche/

cilindriche distali alla terza diramazione bronchiale con il peculiare aspetto in inspirazione e espirazione. La HRCT del torace volumetrica con eventuali ricostruzioni tridimensionali (broncoscopia virtuale) è l'esame radiologico necessario per la diagnosi (10, 11).

Non essendovi un trattamento specifico per i pazienti con WCS, si applicano gli standard di trattamento relativi ai pazienti con bronchiectasie (4): la gestione è finalizzata a ostacolare il circolo vizioso infezione-infiammazione polmonare allo scopo di limitare l'evoluzione della pneumopatia e include l'uso di antibiotici e di tecniche di fisioterapia respiratoria, il mantenimento di un adeguato stato nutrizionale e di immunoprofilassi. Nel caso descritto, per la rimozione delle secrezioni bronchiali è stato intrapreso trattamento con acceleratore di flusso espiratorio, che sfruttando l'effetto Venturi consente alle secrezioni di raggiungere le alte vie aeree in sicurezza, senza causare *discomfort* o distress respiratorio.

Il paziente presentava un quadro di clinico gravemente compromesso non solo dal punto di vista respiratorio, ma anche nutrizionale con una grave cachessia da malnutrizione proteico-calorica, imputabile a uno scarso apporto nutritivo in un contesto familiare, sociale e assistenziale carente. Si è reso dunque necessario avviare una presa in carico globale del paziente anche da punto di vista nutrizionale, fisiologico, riabilitativo e socioassistenziale.

In considerazione del grado di compromissione della funzionalità respiratoria e della necessità di ossigenoterapia domiciliare, il paziente veniva inserito ed è tuttora in lista di trapianto polmonare: attualmente non sono disponibili linee guida per l'indicazione al trapianto d'organo nei pazienti affetti da bronchiectasie non-FC, pertanto, nella pratica clinica vengono correntemente seguite quelle relative ai pazienti con FC (12). In letteratura sono riportati solamente due casi di trapianto polmonare in pazienti con WCS in pazienti adulti, uno con *outcome* sfavorevole per sviluppo di broncomalacia ed *exitus* a un anno dall'intervento, il secondo con esito favorevole e funzionalità polmonare conservata a distanza di 10 anni dal trapianto (13, 14).

CONCLUSIONI

La diagnosi differenziale delle bronchiectasie in età pediatrica può essere una sfida per il clinico e prevede l'esecuzione di indagini laboratoristiche e strumentali per individuarne le cause più frequenti. In caso di quadri clinici suggestivi, bisogna considerare la possibilità di diagnosticare le cause più rare. La sindrome di Williams-Campbell è una diagnosi di esclusione che può essere posta con le indagini radiologiche. Non vi è un trattamento specifico, ma si seguono le indicazioni al trattamento e alla gestione dei pazienti affetti da bronchiectasie. Il trapianto di polmone è un'opzione terapeutica che è opportuno considerare.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Chang AB, Bush A, Grimwood K. *Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment*. Lancet. 2018 Sep 8;392(10150):866-879.
- (2) Poeta M, Maglione M, Borrelli M, et al. *Non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adolescents: Neglected and emerging issues*. Pediatr Neonatol. 2020 Jun;61(3):255-262.
- (3) Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, et al. *Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis*. BMC Pulm Med. 2018 May 22;18(1):83.
- (4) Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, et al. *Task Force report: European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis*. Eur Respir J. 2021 Feb 11:2002990.
- (5) Bush A, Floto RA. *Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis*. Respirology. 2019 Nov;24(11):1053-1062.
- (6) McCallum GB, Binks MJ. *The Epidemiology of Chronic Suppurative Lung Disease and Bronchiectasis in Children and Adolescents*. Front Pediatr. 2017 Feb 20;5:27.

- (7) Gallucci M, di Palmo E, Bertelli L, et al. *A pediatric disease to keep in mind: diagnostic tools and management of bronchiectasis in pediatric age.* Ital J Pediatr. 2017 Dec 29;43(1):117.
- (8) Singh A, Bhalla AS, Jana M. *Bronchiectasis Revisited: Imaging-Based Pattern Approach to Diagnosis.* Curr Probl Diagn Radiol. 2018 Jan 6.
- (9) Williams H, Campbell P. *Generalized bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree.* Arch Dis Child 1960; 35: 182–91.
- (10) Noriega Aldave AP, William Saliski D. *The clinical manifestations, diagnosis and management of williams-campbell syndrome.* N Am J Med Sci. 2014 Sep;6(9):429-32.
- (11) George J, Jain R, Tariq SM. *CT bronchoscopy in the diagnosis of Williams-Campbell syndrome.* Respirology. 2006; 11(1):117–119.
- (12) Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, et al. *CF Lung Transplant Referral Guidelines Committee. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines.* J Cyst Fibros. 2019 May;18(3):321-333.
- (13) Palmer SM Jr, Layish DT, Kussin PS, et al. *Lung transplantation for Williams-Campbell syndrome.* Chest. 1998; 113(2):534–537.
- (14) Burguete SR, Levine SM, Restrepo MI, et al. *Lung transplantation for Williams-Campbell syndrome with a probable familial association.* Respir Care. 2012;57:1505–8.