

# Un raro caso di Pneumotorace Spontaneo

*A rare case of spontaneous pneumothorax*

Alessandra Pisani<sup>1</sup>, Francesco Carella<sup>2</sup>, Mariateresa De Sario<sup>1</sup>, Lucia Grazia Tricarico<sup>1</sup>, Doriana Amato<sup>2</sup>, Antonella Strippoli<sup>2</sup>, Valentina Tranchino<sup>2</sup>, Fabio Cardinale<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Pneumo-Allergologico, AOU Policlinico di Bari, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXII", Bari

**Corrispondenza:** Francesco Carella **e-mail:** francescocarell.fc@libero.it

**Riassunto:** N.V. è un bambino di 2 anni e 9 mesi, affetto da ritardo cognitivo, trasferito da un ospedale periferico per insufficienza respiratoria acuta con riscontro di pneumotorace sinistro, pneumomediastino ed esteso enfisema sottocutaneo. Nelle 24 ore precedenti riferito un episodio di apnea, occorso durante il pasto, seguito da un accesso tussigeno. All'ingresso il piccolo appariva sofferente e dispnoico, veniva dunque subito avviata ossigenoterapia; successivamente, per il rapido peggioramento della dinamica respiratoria, veniva trasferito presso la Terapia Intensiva per 3 giorni. Le indagini laboratoristiche e strumentali comprensive di test del sudore, dosaggio di  $\alpha_1$ -antitripsina, scintigrafia gastrica risultavano negative. Veniva altresì richiesta una valutazione genetica che indicava l'analisi dei geni associati alle Sindromi di Ehlers-Danlos e altre patologie correlate. Tale indagine genetica evidenziava una mutazione in eterozigosi di incerto significato del gene COL1A2, la cui patogenicità verrà ulteriormente indagata. Sebbene non sia riportata un'associazione tra pneumotorace spontaneo e mutazione del gene COL1A2, alla luce della classificazione delle Sindromi di Ehlers-Danlos attualmente vigente, è plausibile aspettarsi che, nell'era della *Next Generation Sequencing* (NGS), verranno identificate ulteriori varianti patogenetiche e nuovi fenotipi clinici.

**Parole chiave:** pneumotorace spontaneo, genetica, insufficienza respiratoria acuta, Sindromi di Ehlers-Danlos.

**Summary:** N.V. is a 33-month-old boy, affected by cognitive delay, transferred from a peripheral hospital to our department for acute respiratory failure with left pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema. Parents referred an episode of apnoea that happened during a meal in the previous day, followed by wet cough. At the time of admission, the patient appeared suffering and dyspneic, therefore oxygen supplementation was suddenly performed. The baby was subsequently transferred to the Intensive Care Unit for three days, because of the worsening of respiratory symptoms. Laboratoristic and instrumental investigations including sweat test, alpha-1 antitrypsin dosage and gastric scintigraphy were negative. A genetic consultation performed during the hospitalization suggested the analysis of genes associated with Ehlers-Danlos Syndrome and other related connective tissue disorders. The results demonstrated a heterozygous mutation of uncertainly significant of the gene COL1A2, whose pathogenicity will be further investigated. The association between spontaneous pneumothorax and COL1A2 mutations, considering the Ehlers-Danlos Syndromes classification currently in force, is not reported; however, we might expect that further pathogenic variants and new clinical phenotypes will be identified in the era of *Next Generation Sequencing*.

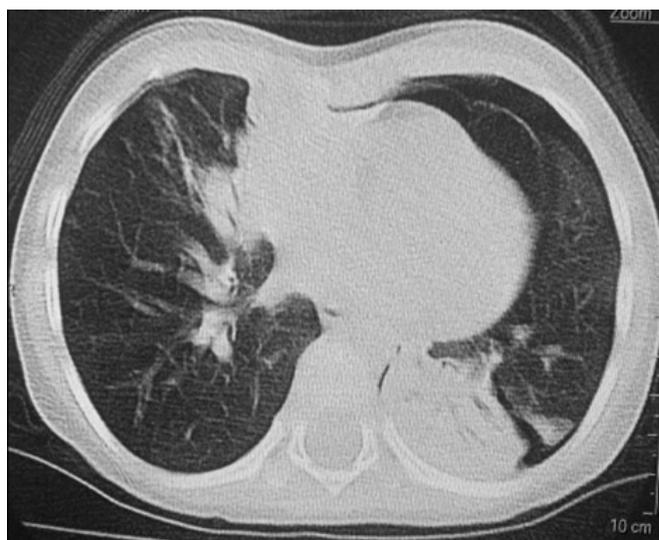
**Keywords:** spontaneous pneumothorax, genetics, acute respiratory failure, Ehlers-Danlos Syndromes.

## CASO CLINICO

N.V. è un bambino di 2 anni e 9 mesi trasferito da un ospedale periferico per distress respiratorio ingravescente (SaO<sub>2</sub> 89%, con necessità di supplementazione di ossigeno a 4 l/m); una radiografia (Figura 1) e successivamente una TC del torace (Figura 2) evidenziavano una falda di pneumotorace sinistro in sede basale anteriore ed apicale con pneumomediastino, enfisema sottocutaneo del collo e dei tessuti molli della regione antero-laterale sinistra del torace e multipli focolai di addensamento parenchimale a carico del lobo inferiore sinistro e del lobo medio destro. Nelle 24 ore precedenti l'accesso in PS il piccolo aveva presentato, durante il pasto, un episodio di apnea associato a pallore cutaneo, seguito da un accesso tussigeno. Dopo qualche ora, tuttavia, si osservava iperpiressia (T 39°C) associata a peggioramento della tosse e difficoltà respiratoria. In anamnesi patologica remota non riferita storia di infezioni respiratorie



**Fig. 1:** RX torace all'ingresso. Pneumotorace sinistro. Diffusi disomogenei opacamenti del lobo inferiore sinistro, parailare e del lobo medio. Pneumomediastino anteriore superiore, diffuso enfisema sottocutaneo.



**Fig. 2:** TC torace all'ingresso. Falda di pneumotorace che circonda il polmone di sinistra in sede basale, anteriore e apicale; scollato anche il foglietto pleurico scissurale. Pneumomediastino in sede superiore. Area di consolidazione parenchimale a carico del lobo inferiore di sinistra e del lobo medio di destra.

ricorrenti né di *wheezing*. Paziente affetto da ritardo del linguaggio e disturbi del comportamento alimentare (rifiuto dei cibi solidi).

All'ingresso il piccolo si presentava dispnoico, con rientramenti sottocostali e al giugulo ed esteso enfisema sottocutaneo. All'auscultazione il murmure era notevolmente ridotto alla base anteriore di sinistra. I parametri vitali erano i seguenti: FR 40 apm, FC 139 bpm, SaO<sub>2</sub> 97% in ossigenoterapia con cannule nasali a 2 l/m. Una valutazione chirurgica non poneva indicazione al drenaggio del pneumotorace, così come una consulenza cardiologica escludeva urgenze in atto. Per il successivo peggioramento della dinamica respiratoria il piccolo veniva ricoverato presso la Terapia Intensiva e sottoposto ad ossigenoterapia in modalità HFNC (FiO<sub>2</sub> 100%) per 24 ore, poi proseguita con nasocannule (flusso max 7 l/m), e a terapia antibiotica con meropenem e vancomicina. Gli esami ematochimici evidenziavano solo leucocitosi (GB 14060/mmc) e un modesto rialzo degli indici di flogosi (PCR 41,8 mg/L, v.n. <8; procalcitonina 0,18 ng/ml, v.n. <0,05). Gli esami colturali risultavano tutti negativi. Un tampone nasofaringeo per patogeni respiratori risultava positivo per Bocavirus e Rinovirus. Dopo due giorni veniva ripetuta una TC del torace che mostrava netta riduzione del pneumotorace sinistro e dell'enfisema sottocutaneo, con persistenza dei multipli addensamenti parenchimali. Dopo miglioramento clinico N. veniva ricoverato presso la nostra U.O.C. e, durante la degenza, sottoposto ad indagini laboratoristiche di approfondimento comprensive di  $\alpha$ 1-antitripsina e test del sudore risultati nella norma. Una scintigrafia gastrica finalizzata allo studio del transito esofageo non evidenziava fenomeni di inalazione né reflusso francamente patologico. Una consulenza genetico-metabolica richiesta per pneumotorace spontaneo primitivo e ritardo del linguaggio consigliava l'esecuzione di un'indagine genetica mirata al pannello per le Sindromi di Ehlers-Danlos (SED) e/o patologie correlate, pur non essendo apprezzabili all'esame clinico altri segni patognomonic. L'analisi molecolare tramite *Next Generation Sequencing*, eseguita successivamente, evidenziava la variante c.3527-4A>tp in eterozigosi (singola copia) nell'introne 49 del gene COL1A2 (dbSNP:rs888826541), confermata con sequenziamento Sanger su seconda estrazione di DNA, di non chiaro significato clinico.

## DISCUSSIONE

Si definisce pneumotorace spontaneo la presenza di aria nello spazio pleurico non derivata né da un trauma né da una causa iatrogena (1). L'incidenza è pari a 4 casi ogni 100.000 bambini l'anno, con un rapporto M/F variabile da 2-4:1 (2). L'eziologia è sconosciuta nelle forme di pneumotorace spontaneo primitivo, mentre nelle forme secondarie è possibile identificare una causa sottostante (asma, fibrosi cistica, sindrome di Marfan) (2). Il fumo di tabacco rappresenta inoltre il principale fattore di rischio ambientale. Il pneumotorace rappresenta spesso una delle manifestazioni cliniche di alcune patologie genetiche che possono essere raggruppate in tre classi (1):

- sindromi associate a mutazioni di geni oncosoppressori (es. Sindrome di Birt-Hogg-Dubè, caratterizzata da lesioni cutanee e tumori renali);
- disordini del tessuto connettivo (Sindrome di Marfan, omocistinuria, Ehlers-Danlos tipo vascolare, Sindrome di Loeys-Dietz, Cutis laxa caratterizzate da anomalie vascolari, scheletriche, cutanee, oculari);
- patologie che alterano l'architettura polmonare (deficit di  $\alpha$ 1-antitripsina, fibrosi cistica).

Poiché alcune sindromi si associano ad elevata ricorrenza di pneumotorace, stabilire con certezza una causa genetica può aiutare sia nella gestione terapeutica del pneumotorace, ponendo indicazione ad effettuare pleurodesi sin dal primo episodio, sia nella sorveglianza e nella prevenzione delle complicanze extrapolmonari (1, 3). Nel caso clinico in oggetto è stata identificata una mutazione di un gene che risulta alterato in alcune forme di Sindromi di Ehlers-Danlos, sulle quali verrà incentrata la presente discussione.

Le sindromi di Ehlers-Danlos (SED) comprendono un gruppo clinicamente e geneticamente eterogeneo di patologie del tessuto connettivo, per le quali non sono al momento disponibili stime epidemiologiche verosimili. In passato è stata proposta una prevalenza complessiva pari a 1/5000 (4), ma la frequenza cumulativa di tutte le varianti SED è ragionevolmente più alta. Le principali manifestazioni cliniche includono iperelasticità cutanea, ipermobilità articolare e fragilità di vasi e organi interni. Denominatore comune di tutte le varie forme è un difetto nella produzione del collagene, componente essenziale di molte strutture di sostegno del nostro organismo (5). Negli ultimi vent'anni la classificazione di Villefranche, pubblicata nel 1998, è stata ampiamente utilizzata per la diagnosi clinica delle SED. Essa individuava 6 varianti maggiori ed un gruppo meno definito di varianti minori (6, 7). Tuttavia negli ultimi anni, con l'avvento della *Next Generation Sequencing*, sono state identificate numerose nuove mutazioni genetiche che hanno permesso di elaborare, dal 2017, una nuova classificazione che suddivide le SED in 13 forme, ciascuna delle quali causata da una mutazione genetica ben definita, ad eccezione del tipo 5 (Tabella 1) (6, 4).

**Tab. 1:** Nuova classificazione clinica delle Sindromi di Ehlers-Danlos

SOTTOTIPI CLINICI DI SED	EREDITARIETÀ	BASI GENETICHE
1. CLASSICO	AD	COL5A1 (collagene tipo V). Rara COL1A1 (collagene tipo I)
2. SIMIL-CLASSICO	AR	TNXB (Tenascina XB)
3. CARDIACO-VALVOLARE	AR	<b>COL1A2</b> (collagene tipo I)
4. VASCOLARE	AD	COL3A1 (collagene tipo III). Rara COL1A1
5. IPERMOBILE	AD	sconosciute
6. ARTROCALASICO	AD	COL1A1, <b>COL1A2</b>
7. DERMATOSPARASSI	AR	ADAMTS2
8. CIFOSCOLIOTICO	AR	PLOD1, FKBP14
9. BRITTLE CORNEA (CORNEA FRAGILE)	AR	ZNF649, PRDM5

10. SPONDILODISPLASTICO	AR	B4GALT7, B3GALT6, SLC39A13
11. MUSCOLOCONTRATTURALE	AR	CHST14
12. MIOPATICO	AD o AR	COL12A1 (collagene tipo XII)
13. PERIODONTALE	AD	C1R, C1S

AD: autosomica dominante; AR: autosomica recessiva

Per ciascuno dei 13 sottotipi sono stati elaborati criteri diagnostici clinici maggiori e minori. La diagnosi definitiva richiede tuttavia la conferma molecolare con l'identificazione di una o più varianti genetiche causative (6).

Il gene COL1A2, localizzato sul cromosoma 7, codifica per la catena  $\alpha 2$  del collagene fibrillare di tipo 1 e risulta mutato nei sottotipi cardiaco-valvolare (tipo 3) e artrocalasico (tipo 6). Tali varianti di SED non annoverano il pneumotorace spontaneo nei loro criteri diagnostici maggiori e minori (Tabella 2) (6, 4, 8, 5).

Tab. 2: Fenotipi di SED associati a mutazione del gene COL1A2		
	CRITERI DIAGNOSTICI MAGGIORI	CRITERI DIAGNOSTICI MINORI
FENOTIPO CARDIACO-VALVOLARE	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gravi problemi cardiaco-valvolari progressivi (valvola aortica, mitrale)</li> <li>2. Iperestensibilità cutanea, cicatrici atrofiche, cute sottile</li> <li>3. Ipermobilità articolare</li> </ol>	Ernia inguinale <i>Pectus excavatum</i> Dislocazioni articolari Deformità del piede (piede piatto, piatto-valgo, alluce valgo)
FENOTIPO ARTROCALASICO	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lussazione bilaterale congenita delle anche</li> <li>2. Ipermobilità articolare con multiple lussazioni/sublussazioni</li> <li>3. Iperestensibilità cutanea</li> </ol>	Ipotonia muscolare Cifoscoliosi Lieve osteopenia all'esame radiologico Cute fragile, cicatrici atrofiche Tendenza alla formazione di ecchimosi cutanee

Il riscontro di pneumotorace spontaneo appare invece maggiormente descritto nel fenotipo vascolare (tipo 4), rientrando tra i criteri diagnostici minori (Tabella 3) (8, 5).

Tab. 3: Criteri diagnostici maggiori e minori del fenotipo vascolare (tipo 4)		
	CRITERI DIAGNOSTICI MAGGIORI	CRITERI DIAGNOSTICI MINORI
FENOTIPO VASCOLARE (mutazione gene COL3A1)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Storia familiare di SED con variante causativa genetica documentata</li> <li>2. Rottura arteriosa in giovane età</li> <li>3. Perforazione intestinale spontanea</li> <li>4. Rottura uterina in corso di 3° trimestre di gravidanza</li> <li>5. Fistola cavernosa del seno carotideo</li> </ol>	Ematomi spontanei Cute traslucida e sottile con reticolo venoso evidente <i>Facies</i> tipica <b><u>Pneumotorace spontaneo/emo-</u></b> <b><u>torace</u></b> Acrogeria, piede torto equinovaro, displasia congenita dell'anca, ipermobilità articolare, rottura di muscoli o tendini, cheratoconi, fragilità gengivale, precoce insorgenza di vene varicose (<30 anni)

## CONCLUSIONI

La patogenicità della variante genetica del nostro caso clinico verrà ulteriormente indagata attraverso studi su biopsia cutanea. Sarà inoltre necessario seguire il paziente nel tempo per monitorare la comparsa di altri segni clinici che possano essere ascrivibili ad un sottotipo di SED.

Nell'era della NGS sarà certamente possibile identificare altre varianti patogenetiche che ampliaranno lo spettro fenotipico delle SED (9). Il caso di N. sottolinea l'importanza, dinanzi ad uno pneumotorace spontaneo, di considerare cause più rare come le patologie del connettivo.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Boone PM, Scott RM, Marciniak SJ, et al. *The genetics of pneumothorax*. American journal of respiratory and critical care medicine 199 (11), 1344-1357, 2019.
- (2) Garièpy M, Beauoyer M, Miron MC, et al. *Management and recurrence of spontaneous pneumothorax in children*. Paediatrics & Child Health, 2020, 86–92.
- (3) Mikroulis D, Lukman AL, Didilis V, et al. *Familial spontaneous pneumothorax*. Respirology 2005; 10:403.
- (4) Ghali N, Sobey G, Burrows N. *Ehlers-Danlos Syndromes*. BMJ. 2019 Sep 18; 366:I4966
- (5) [www.aised.it](http://www.aised.it)
- (6) Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. *The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes*. American journal of Medical Genetics part C; 175(C): 8-26.
- (7) Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. *Ehlers-Danlos Syndromes: revised nosology Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos national foundation (USA) and Ehlers-Danlos support group (UK)*. Am J Med Genet 1998; 77:31-37.
- (8) Sobey G. *Ehlers-Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests*. Arch Dis Child 2015 Jan; 100(1): 57-61.
- (9) Weerakkody RA, Vandrovцова J, Kanonidou C, et al. *Targeted next-generation sequencing makes new molecular diagnoses and expands genotype-phenotype relationship in Ehlers-Danlos syndrome*. Genetics in Medicine, Volume 18, Number 11. November 2016.