

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

CASI CLINICI ED APPROFONDIMENTI DALLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

Un caso di retinite pigmentosa e bronchiectasie

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

Outcome favorevole nel trattamento
di una polmonite interstiziale desquamativa
in una paziente di 4 anni

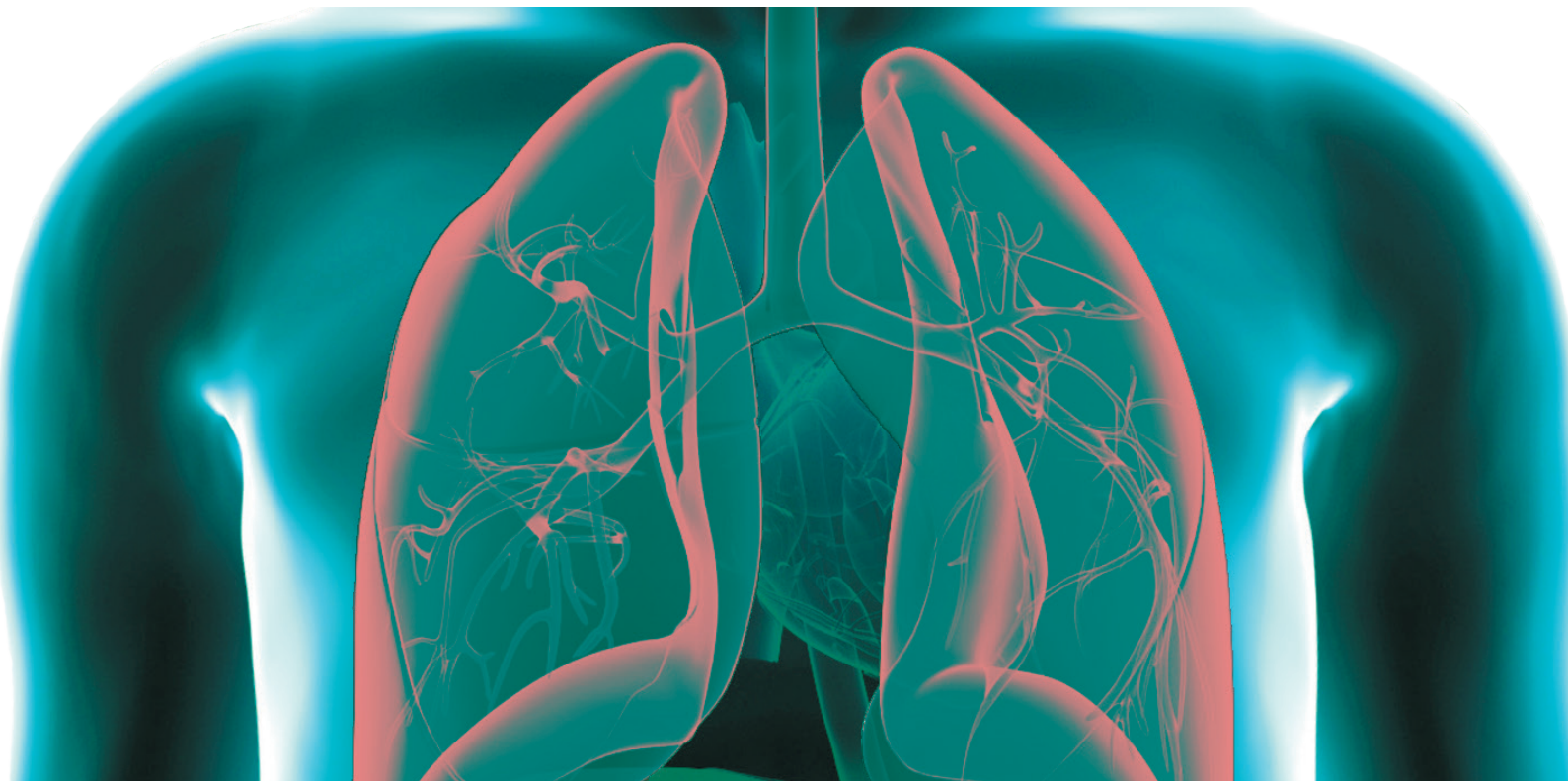
Un raro caso di Sindrome Cervello-Polmone-Tiroide
Compressione tracheale di origine vascolare:
una patologia insidiosa

Un raro caso di Pneumotorace Spontaneo

Bronchiectasie non correlate alla Fibrosi Cistica (FC)

Approfondimenti della letteratura su Interstiziopatie
Polmonari in Pediatria

Malformazioni tracheo-bronchiali intratoraciche



INDICE

Editoriale

Un caso di retinite pigmentosa e bronchiectasie

Andrea La Tessa, Grazia Fenu, Claudia Calogero, Enrico Lombardi

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

Laura Barrocu, Lucia Ronco, Irene Esposito, Cinzia Ferrero, Giulia Cammi, Roberta Cotti, Anna Folino, Elisabetta Bignamini

Outcome favorevole nel trattamento di una polmonite interstiziale desquamativa in una paziente di 4 anni

Lucia Ronco, Laura Barrocu, Irene Esposito, Elvira Rizza, Deborah Snijders, Anna Folino, Elisabetta Bignamini

Un raro caso di Sindrome Cervello-Polmone-Tiroide

Maria Teresa Loverro, Francesco Carella, Valentina Tranchino, Alessandra Pisani, Mariateresa De Sario, Lucia Grazia Tricarico, Antonella Strippoli, Doriana Amato, Fabio Cardinale

Compressione tracheale di origine vascolare: una patologia insidiosa

Barbara Madini, Mara Lelii, Mariacarola Pensabene, Lucia Cerrato, Vittoria Hassan, Marta Piotto, Alessia Rocchi, Marta Bellasio, Maria Francesca Patria

Un raro caso di Pneumotorace Spontaneo

Alessandra Pisani, Francesco Carella, Mariateresa De Sario, Lucia Grazia Tricarico, Doriana Amato, Antonella Strippoli, Valentina Tranchino, Fabio Cardinale

Bronchiectasie non correlate alla Fibrosi Cistica (FC)

Laura Petrarca, Greta Di Mattia, Luigi Matera, Enrica Mancino e Fabio Midulla

Approfondimenti della letteratura su Interstiziopatie Polmonari in Pediatria

Grazia Fenu, Franco Curci, Deborah Snijders, Enrico Lombardi

Malformazioni tracheo-bronchiali intratoraciche

Francesca Petreschi, Stefania Mercadante, Federica Porcaro, Claudio Cherchi, Maria Giovanna Paglietti, Alessandra Schiavino, Renato Cutrera

Pneumologia Pediatria

Volume 21, n. 82 - giugno 2021

Direttore Responsabile

Stefania La Grutta (Palermo)

Direzione Scientifica

Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Antonino Francesco Capizzi (Genova)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Salerno)

Attilio Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Ancona)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gian Luigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio 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@gianninisp.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazione e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA

Napoli

© Copyright 2021 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di luglio 2021

Registrazione del Tribunale di Pisa
n. 12 del 2002

Informazioni per gli autori e norme per la preparazione degli articoli

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino. I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME EDITORIALI GENERALI

Il **testo** in lingua italiana, deve essere materialmente digitato col programma Microsoft Word® 2004 e successivi (per Mac OS X e Windows) e corredato di:

- (1) nome, cognome e affiliazione degli Autori, evidenziando per ciascun autore l'affiliazione in apice con numeri cardinali;
- (2) titolo del lavoro in italiano va scritto in grassetto, quello in inglese in corsivo grassetto;
- (3) Il riassunto va scritto in italiano e in inglese, così come le parole chiave (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare i 1700 caratteri ciascuno, comprendendo in esse anche le parole chiave);
- (4) nome, cognome, ed e-mail dell'Autore referente per la corrispondenza;
- (5) bibliografia completa con voci numerate progressivamente con richiami univoci nel testo tra parentesi tonde;
- (6) Le tabelle e le figure integrate da didascalie e legende vanno numerate ed indicate nel testo progressivamente.

Il testo va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire l'uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo un'introduzione, descrivere i materiali e i metodi, l'indagine statistica utilizzata, i risultati, e la discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Le quantità editoriali devono essere le seguenti:

ARTICOLO	CASO CLINICO
Al massimo 20.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle	Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle
Al massimo 4 figure o tabelle	Al massimo 4 figure o tabelle
Al massimo 23 referenze bibliografiche	Al massimo 15 referenze bibliografiche

Le tabelle devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme).

Le figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: .tif, .jpg e .eps e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi) oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator®.

Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Microsoft PowerPoint® e da Microsoft Word®. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini generate da CorelDRAW®.

Le dimensioni massime da rispettare per tabelle e figure sono: centimetri 8x6; centimetri 8x11,5 (in verticale); centimetri 16x11,5 (in orizzontale).

La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo.

La bibliografia va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri cardinali tra parentesi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti; se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al."

Esempi di come citare la bibliografia:

ARTICOLI E RIVISTE

1) Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrated ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis.* J Pediatr 1989; 114: 392-395.

LIBRI

2) Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation.* Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

3) Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty.* In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di grant o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in "Science" (1954; 120: 1078). I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

I Lavori vanno inviati a:

Center Comunicazione e Congressi all'indirizzo

email: redazionePP_SIMRI@centercongressi.com.

QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI A:

Prof.ssa Stefania La Grutta

e-mail: stefania.lagrutta@irib.cnr.it

RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

Editoriale

Carissimi colleghi,

siamo molto felici di continuare la stretta collaborazione tra i membri SIMRI appartenenti al Forum Junior Members e la nostra rivista.

Questo numero ha un obiettivo formativo ed ha come tema le “novità” in ambito pneumologico pediatrico. Il fascicolo è strutturato in due sezioni diverse:

la prima sezione comprende dei casi clinici molto particolari che sono stati scelti dall’American Thoracic Society (ATS) per essere presentati ad un incontro del Virtual International Pediatric Pulmonary Network (VIPPN) lo scorso 1° aprile. Il VIPPN è il sito web dell’International Relations Committee (IRC) dell’ATS e funziona infatti da canale di comunicazione che promuove iniziative globali in Pneumologia Pediatrica a livello globale.

La seconda sezione rende il fascicolo più completo e comprende approfondimenti della letteratura in versione monografica sui seguenti topics: Bronchiectasie non FC, Interstiziopatie e Malformazioni tracheo-bronchiali.

Concludo questo editoriale ringraziando la redazione per aver permesso ai colleghi appartenenti al Forum Junior Members di rendere fruibile le loro conoscenze in ambito pneumologico pediatrico e soprattutto di essere elemento cruciale anche nelle relazioni internazionali della nostra Società. Spero che i lettori di questo numero della nostra rivista possano trovare interesse alla lettura dei diversi articoli.

Buona lettura a tutti.

Valeria Caldarelli

Un caso di retinite pigmentosa e bronchiectasie

A Case of Retinitis Pigmentosa and Bronchiectasis

Andrea La Tessa¹, Grazia Fenu², Claudia Calogero², Enrico Lombardi²

¹ Scuola di specializzazione in Pediatria, Università di Firenze

² Broncopneumologia pediatrica, AOU Anna Meyer, Firenze

Corrispondenza: Claudia Calogero **e-mail:** claudia.calogero@meyer.it

Riassunto: Un ragazzo di 13 anni, con storia di retinite pigmentosa diagnosticata all'età di 5 anni, esordisce con un quadro clinico di sindrome del lobo medio del polmone destro. All'esame colturale su escreato e BAL vengono isolati MSSA e *S. Pneumoniae*. La HRCT del torace evidenzia la presenza di bronchiectasie cilindriche a carico di entrambi i polmoni. La TC del massiccio facciale mostra sinusite cronica. Ai successivi esami colturali su escreato viene isolata *P. Aeruginosa*. L'analisi genetica su CFTR risulta negativa e l'esame ultrastrutturale delle cilia non mostra alterazioni.

Per la storia di distrofia retinica e bronchiectasie viene quindi eseguita un'analisi genetica (NGS) con riscontro di una mutazione in emizigosi nel gene RPGR sul cromosoma X (Xp21,1) e diagnosi di Discinesia Ciliare Primitiva. Questo caso mostra il complesso iter diagnostico di un caso di discinesia ciliare primitiva con ereditarietà *X-linked* associata a mutazione del gene RPGR. Il quadro è esordito con distrofia retinica e in seguito con coinvolgimento polmonare (bronchiectasie bilaterali).

La Discinesia Ciliare Primitiva è una malattia rara che di solito presenta ereditarietà autosomica recessiva, è caratterizzata da un difetto strutturale o una ridotta funzione delle cilia, che determina infezioni respiratorie ricorrenti esitanti in bronchiectasie, otiti ricorrenti e sinusite cronica. Circa il 50% dei pazienti presenta *situs inversus* e la maggior parte dei pazienti maschi risulta infertile per immobilità degli spermatozoi. Il coinvolgimento oculare è invece raro.

Parole chiave: retinite pigmentosa, discinesia ciliare primaria, malattie rare.

Summary: A 13-year-old boy with history of retinitis pigmentosa (diagnosed at age 5) presented with right middle lobe syndrome. Sputum and BAL cultures were positive for methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. HRCT scan showed cylindrical bronchiectasis on both lungs. Further investigations involved a CT scan of paranasal sinuses that showed findings of chronic sinusitis, and a subsequent sputum culture, that was positive for *Pseudomonas aeruginosa*. CFTR gene analysis, immunological exams, and electron microscope cilia ultrastructure were normal. Due to the clinical history of retinitis pigmentosa and bronchiectasis, an NGS analysis was performed with findings of a hemizygous mutation in the *RPGR* gene on the X chromosome (Xp21,1).

This case showed a challenging diagnosis of X-linked transmission of primary ciliary dyskinesia (PCD), associated with a mutation in the *RPGR* gene, presenting initially with ocular symptoms (retinal dystrophy) and subsequently with pulmonary involvement (bilateral bronchiectasis). PCD is a rare disease usually transmitted as an autosomal recessive trait, with impaired function and structural defect of cilia leading to recurrent respiratory infections, mainly bronchiectasis, chronic sinusitis and serous otitis. About 50% of patients display *situs inversus* and most male patients are infertile due to immotile spermatozoa. Ocular involvement is rare.

Keywords: retinitis pigmentosa, primary ciliary dyskinesia, rare diseases.

CASO CLINICO

Un ragazzo di 13 anni con retinite pigmentosa accede in pronto soccorso (PS) dopo 2 episodi di febbre associata a tosse persistente nonostante due cicli di terapia antibiotica (claritromicina e azitromicina) nel corso dei 2 mesi precedenti.

In PS gli indici di flogosi risultano nella norma mentre la radiografia (RX) del torace mostra un addensamento a livello del lobo medio. Il paziente viene quindi dimesso con indicazione di effettuare antibiotico terapia con ciprofloxacina.

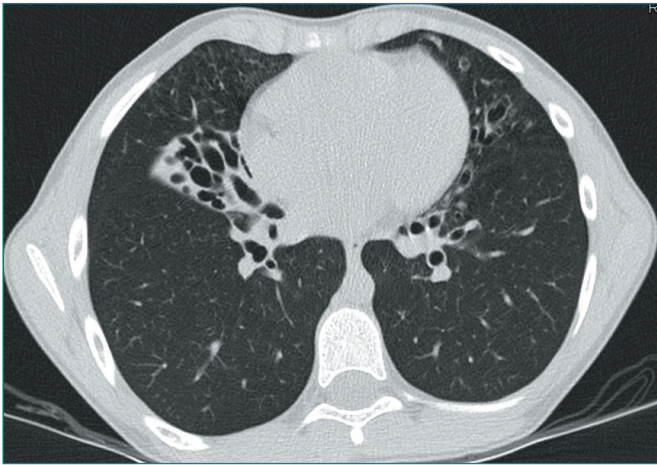


Fig. 1: TC del torace ad alta risoluzione (HRCT).

to un ulteriore ciclo di antibiotico terapia (levofloxacin) e indicazione a effettuare la tomografia computerizzata (TC) del torace.

La TC del torace (Figura 1) mostra la presenza di bronchiectasie cilindriche prevalentemente nel lobo medio con aree limitate di pattern a “ground glass” e “tree-in-bud”.

Dopo visione della TC, si avviano fisioterapia respiratoria con *Pep-mask* e accertamenti comprensivi di esami immunologici (nella norma), spirometria (*pattern* ostruttivo non broncoreversibile), frazione di ossido nitrico esalato (FeNO) bronchiale normale ed esame delle ciglia al microscopio elettronico a trasmissione (TEM) che non evidenzia anomalie. La TC del massiccio facciale documenta un quadro di sinusite mascellare cronica. La coltura dell'escreato risulta positiva per *Pseudomonas Aeruginosa*.

Durante la successiva ospedalizzazione, viene somministrata terapia eradicante endovenosa per *Pseudomonas Aeruginosa*, eseguita l'analisi genetica del gene Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) che risulta negativa e viene ripetuto l'esame ultrastrutturale delle ciglia che risulta nuovamente negativo.

Presa visione della storia clinica suggestiva con presenza di bronchiectasie associate a retinite pigmentosa è stata quindi eseguito il sequenziamento di nuova generazione (NGS) su geni associati a Discinesia Ciliare Primaria (DCP) tra cui Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator (RPGR).

Il risultato di tale indagine ha messo in luce una mutazione c.[547C>T];[O], P.[Pro183Ser];[O] nel gene RPGR in emizigosi ereditata dalla madre, mai descritta in letteratura.

Al *follow-up*, condotto 2-3 volte/anno, venivano ripetuti funzionalità respiratoria, esame colturale dell'escreato (che nel tempo ha evidenziato colonizzazione da *P. Aeruginosa*, MSSA, *M. Catarrhalis*, *H. Influenzae*), esami ematici comprensivi di *workup* immunologico risultati sempre nella norma.

La TC del torace effettuata a 3 anni dalla diagnosi mostra un peggioramento del *pattern* con bronchiectasie cilindriche e variciformi in entrambi i polmoni, soprattutto a carico del polmone destro, con aree di “ground glass” e “tree-in-bud” nel polmone destro.

Discussione

La DCP rappresenta un gruppo di patologie eterogenee dal punto di vista clinico e genetico con disordine strutturale o funzionale delle ciglia, caratterizzate principalmente da ridotta *clearance* mucociliare nelle vie aeree.

La prevalenza è di circa 1:10-20000 su nati vivi.

L'ereditarietà è spesso autosomica recessiva, sebbene sia riportata in letteratura anche tipo *X-linked*.

La patogenesi della malattia origina da difetti funzionali e strutturali della ciglia. Sia le ciglia che i flagelli condividono al loro interno la medesima struttura con l'assonema composto da nove doppiette di microtubuli con al centro un'altra coppia di microtubuli. Bracci di dineina interni

Un mese dopo il ragazzo presenta un nuovo episodio di febbre e tosse con lieve rialzo degli indici di flogosi (PCR 0.86 mg/dl) e all'RX torace la persistenza dell'addensamento nel lobo medio. Viene quindi ricoverato per eseguire vari accertamenti. Tuberculin skin test, quantiferon e test del sudore risultano negativi.

La broncoscopia evidenzia una normale anatomia bronchiale con abbondante muco purulento nelle vie aeree e gli esami infettivologici su lavaggio broncoalveolare (BAL) documentano un esame colturale positivo per *S. Aureus* meticillino sensibile (MSSA) e Polymerase Chain Reaction (PCR) positiva per *S. Pneumoniae*. Viene prescrit-

e esterni si inseriscono nelle doppiette periferiche. A partire dall'idrolisi dell'ATP, i bracci di dineina permettono il movimento delle coppie di microtubuli determinando il battito delle cilia. Le cilia mobili sono presenti anche in tessuti extra-respiratori.

Il quadro clinico è pertanto variabile ma è generalmente caratterizzato da infezioni respiratorie ricorrenti sia a carico delle alte che delle basse vie respiratorie, otiti ricorrenti, sinusite cronica presenza di bronchiectasie (1). Il sito inverso è presente in circa il 50% dei pazienti. La maggior parte dei pazienti maschi sono sterili per l'immotilità degli spermatozoi. Talvolta è stata riscontrata l'associazione con altre patologie quali il rene policistico, l'idrocefalo, la polisplenia, l'atresia delle vie biliari extraepatiche, la retinite pigmentosa.

DIAGNOSI

Data la rarità della patologia e il difficile iter diagnostico, la diagnosi andrebbe sempre confermata in un centro specialistico di riferimento. Il *workup* diagnostico della DCP consta di una combinazione di test diagnostici e un fenotipo clinico tipico ma attualmente non vi è un test diagnostico "gold standard" per questa patologia.

Il test per la misurazione dell'ossido nitrico nasale (nNO) può essere molto utile per lo *screening* dei pazienti affetti (anche se valori normali non possono escludere la diagnosi), ma è consigliato nei bambini sopra i cinque anni di età (1). Il valore di *cut-off* nNO < a 77 nl/min è suggestivo di DCP. Il test è sensibile, rapido, non invasivo e i risultati sono immediatamente disponibili. Tuttavia, in alcuni casi di DCP i livelli di nNO possono essere normali. Possono esservi inoltre possibili falsi positivi in caso di infezioni o fibrosi cistica.

Il questionario **PICADAR (PrImary CiliARy DyskinesIA Rule)** valuta la probabilità che il paziente con tosse catarrale persistente, insorta nella prima infanzia, abbia la DCP (2) (Tabella 1).

Tab. 1: *Pazienti con un punteggio PICADAR ≥10 hanno più del 90% di probabilità di risultare positivi ai test per la DCP, mentre un punteggio ≥5 indica più dell'11% di possibilità di avere la DCP*

Domanda	Risposta	Punteggio
Il paziente è nato a termine oppure no?	A termine	2
Ha presentato sintomi respiratori nel periodo neonatale (tachipnea, tosse, polmonite, ecc.)?	Sì	2
È stato ricoverato in terapia intensiva neonatale?	Sì	2
Ha un'alterazione della lateralità (<i>situs inversus</i> o eterotassia)?	Sì	4
Ha un difetto cardiaco congenito?	Sì	2
Ha una rinite persistente?	Sì	1
Ha presentato sintomi cronici a carico dell'orecchio o alterazioni dell'udito?	Sì	1

L'analisi della funzione e della struttura delle cilia dell'apparato respiratorio. I campioni di epitelio ciliato si possono ottenere mediante *brushing* nasale o mediante broncoscopia. È importante che il paziente non abbia avuto infezioni acute delle vie aeree superiori nelle 4-6 settimane precedenti. Le linee guida dell'European Respiratory Society (ERS) suggeriscono di eseguire prima la **videomicroscopia ad alta velocità (HSVA)** e successivamente la **TEM** se la HSVA è alterata (3).

La HSVA viene utilizzata per determinare se le cilia hanno normale coordinazione, frequenza e pattern di battito.

La TEM riesce ad identificare anomalie strutturali, risultando diagnostica quando riconosce un difetto ultrastrutturale tipico, tuttavia può essere normale in circa il 10-20% dei pazienti con DCP.

Il test all'immunofluorescenza, che utilizza anticorpi specifici per varie proteine dell'assonema ciliare risulta ad oggi ancora poco diffuso nella pratica clinica.

La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) e l'esame colturale dell'espettorato, possono identificare precocemente complicanze gravi, come le bronchiectasie e le colonizzazioni batteriche, responsabili di una prognosi sfavorevole.

GENETICA

Attualmente sono state identificate mutazioni in più di 40 geni codificanti per proteine ciliari, di trasporto o strutturali associate a DCP.

Esiste un'ampia eterogeneità di mutazioni genetiche. Alcune correlano a specifici difetti ultrastrutturali: mutazioni nei bracci esterni di dineina (DNAH5, DNAH9, DNAH12, DNAI1, ARMC4, CCDC103), bracci interni di dineina (DNALI1), raggi di connessione ed apparato centrale (RSPH4A, RSPH9). Il difetto ultrastrutturale più frequentemente identificato è l'assenza del braccio esterno di dineina (ODA).

Le mutazioni più frequenti sono a carico di DNAH5 nel 28% dei pazienti e DNAI1 nel 2-10% dei pazienti, mentre TXNDC3, DNAH11 e DNAI2 sono coinvolti più raramente (4).

ALGORITMO DIAGNOSTICO

L'ERS e la American Thoracic Society (ATS) hanno entrambe redatto degli algoritmi diagnostici per la DCP. L'ERS ha individuato 3 categorie di rischio di malattia (da poco probabile a molto probabile), mentre l'algoritmo ATS tende all'eventuale conferma diagnostica (5).

Entrambe le linee guida ribadiscono che il percorso diagnostico non è lineare in quanto non esiste un singolo test risolutivo, concordando che è possibile la diagnosi di DCP definitiva in presenza di varianti patogeniche bialleliche o TEM indicativa. Tuttavia in circa il 30% dei casi l'ultrastruttura è normale o non è possibile identificare una variante genetica causativa.

Mentre l'ERS affida la valutazione clinica iniziale al PICADAR, l'ATS utilizza un questionario di screening di 4 *items*: per essere positivo ne devono essere presenti almeno 2.

Entrambe le suddette società scientifiche ritengono la misurazione di nNO abbia buona specificità e sensibilità sebbene possa essere normale in alcuni genotipi (Tabella 2). Dato che il suo valore discriminante dipende dall'età, la misurazione di nNO è raccomandata solo dopo i 5 anni di età. Secondo l'ATS la diagnosi di DCP può essere confermata da 2 valori anomali di nNO, secondo l'ERS è necessaria anche un'alterata HSVA.

Nelle linee guida ATS la HSVA non è raccomandata, data la scarsa standardizzazione di questa metodica, mentre il test genetico allargato a >12 geni ha un maggiore valore diagnostico rispetto alla TEM (5).

Da entrambi i *consensus* si evince comunque che ogni test aggiuntivo incrementa l'accuratezza diagnostica.

GENE RPGR

Il gene RPGR codifica per la proteina omonima, una GTPasi che svolge un ruolo chiave della struttura di collegamento tra il segmento interno ed esterno dei fotorecettori e potrebbe avere anche un ruolo nel determinare il corretto orientamento delle ciglia anche nel tessuto respiratorio. Mutazioni nel gene RPGR sono responsabili di circa il 70%-90% di tutti i casi di XLRP (X-Linked Retinitis Pigmentosa) (6).

Tab. 2: Diagnostica nella malattia da gene *RPGR* e diagnosi differenziale con altri geni che non danno alterazioni alla TEM (6).

Difetto genetico	TEM	nNO	HSVA	Immunofluorescenza
RPGR	Di solito normale	Basso o normale	Anormale	Normale
DNAH11	100% normale	Basso	Anormale	Talvolta anormale
HYDIN	100% normale	Basso	Non diagnostico	Normale
CCNO/MCIDAS	No cilia	Basso	Analisi non possibile	Normale in <i>CCNO</i> , Anormale in <i>MCIDAS</i>
Nexin Link/DRC Genes - CCDC65, CCDC164, GAS8	Di solito normale	Basso	Anormale in <i>CCDC65</i> , <i>CCDC164</i> , Non-diagnostico in <i>GAS8</i>	Normale
Nexin Link/DRC Genes -CCDC39, CCDC40	Difetto IDA, il 50% delle cilia ha anche disorganizzazione dei microtubuli	Basso	Anormale	Anormale
RSPH4A, RSPH9, RSPH3	fino al 50% delle cilia è normale	Basso	Anormale	Anormale
RPSPH1	fino al 80% delle cilia è normale	Basso o normale	Non diagnostico	Anormale

CONCLUSIONI

La malattia determinata dalla mutazione del gene *RPGR*, ancora scarsamente definita dato il ristretto numero di casi, sembra caratterizzarsi per la precocità dei sintomi respiratori simil-DCP, mentre la degenerazione retinica si può presentare durante l'infanzia o rimanere silente fino alla terza decade di vita. Non è solitamente presente *situs inversum*.

L'analisi ciliare ultrastrutturale risulta di solito nella norma.

Questo caso clinico mostra il complesso iter diagnostico che a volte può essere necessario per arrivare alla diagnosi di Discinesia Ciliare Primitiva.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Shapiro AJ, Josephson M, Rosenfeld M et al. *Accuracy of Nasal Nitric Oxide Measurement as a Diagnostic Test for Primary Ciliary Dyskinesia. A Systematic Review and Meta-analysis.* Ann Am Thorac Soc. 2017 Jul;14(7):1184-1196.
- (2) Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE et al. *PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia.* Eur Respir J. 2016 Apr;47(4):1103-12.
- (3) Shapiro AJ, Leigh MW. *Value of transmission electron microscopy for primary ciliary dyskinesia diagnosis in the era of molecular medicine: Genetic defects with normal and non-diagnostic ciliary ultrastructure.* Ultrastruct Pathol. 2017 Nov-Dec;41(6):373-385.
- (4) Lucas JS, Davis SD, Omran H et al. *Primary ciliary dyskinesia in the genomics age.* Lancet Respir Med. 2020 Feb;8(2):202-216.
- (5) Shoemark A, Dell S, Shapiro A et al. *ERS and ATS diagnostic guidelines for primary ciliary dyskinesia: similarities and differences in approach to diagnosis.* Eur Respir J. 2019 Sep 5;54(3):1901066.
- (6) Patnaik SR, Raghupathy RK, Zhang X et al. *The Role of RPGR and Its Interacting Proteins in Ciliopathies.* J Ophthalmol 2015;2015:414781.

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.

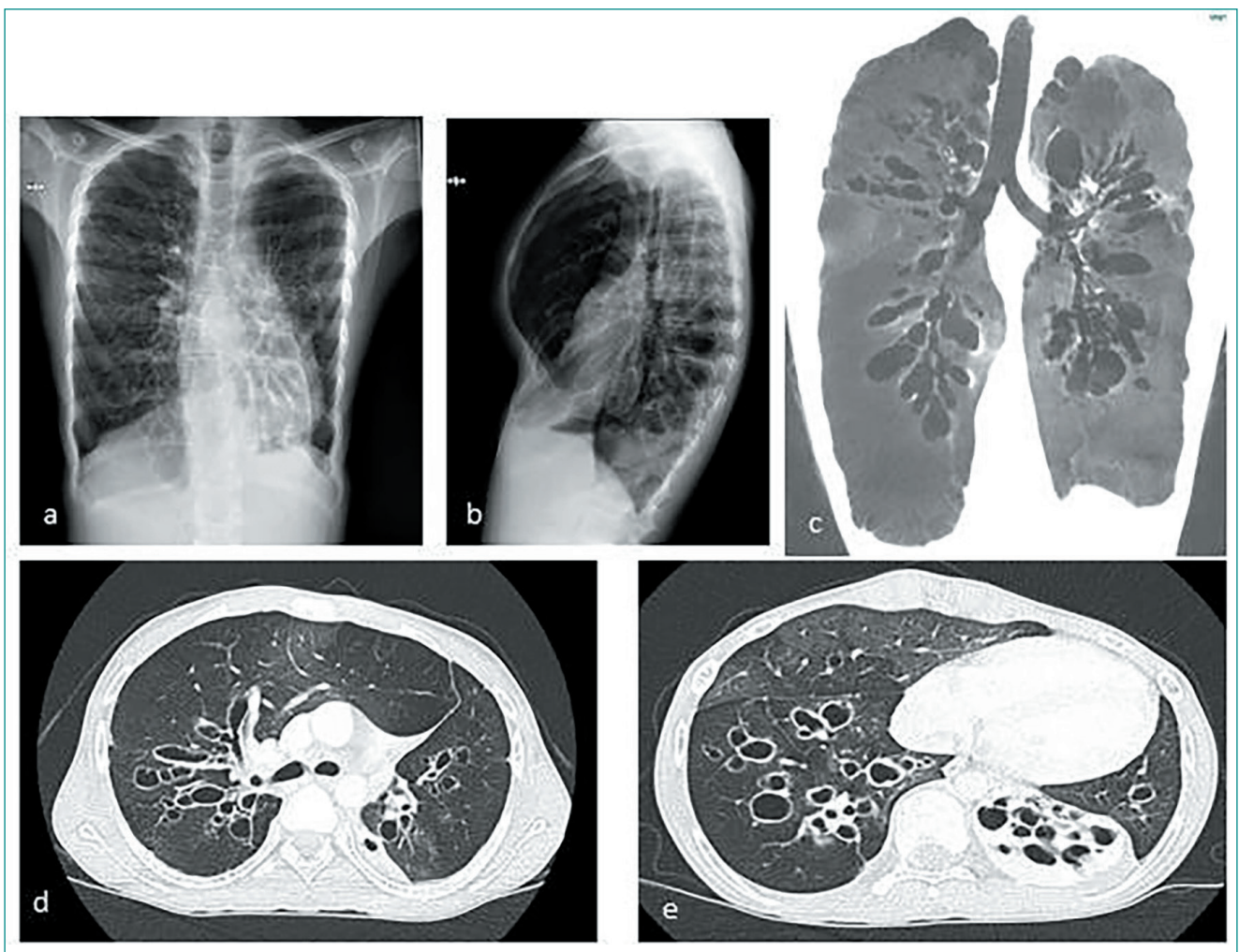


Fig. 1: **a.** Radiografia del torace in proiezione antero-posteriore; **b.** Radiografia del torace in proiezione laterale; **c, d, e.** Ricostruzione tridimensionale (c) e scansioni assiali (d, e) basali della HRCT volumetrica del torace che evidenziano numerose bronchiectasie con atelettasia completa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

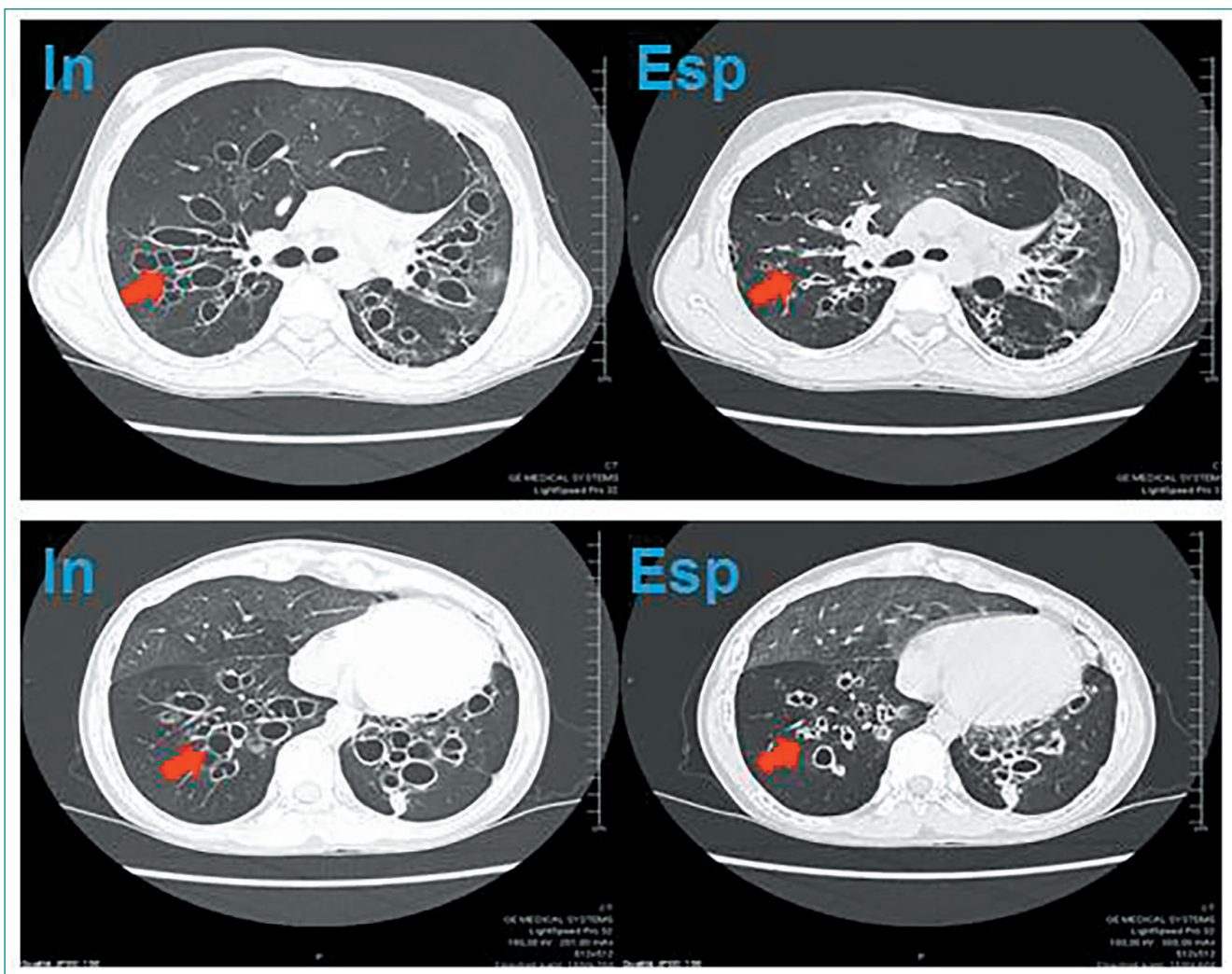


Fig. 2: Scansioni assiali della HRCT volumetrica del torace eseguite in inspirazione e espirazione, in cui si evidenziano (freccie) la distensione e il collabimento bronchiale nelle scansioni rispettivamente in inspirazione (a sinistra) e espirazione (a destra).

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
Aspergilloso 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.

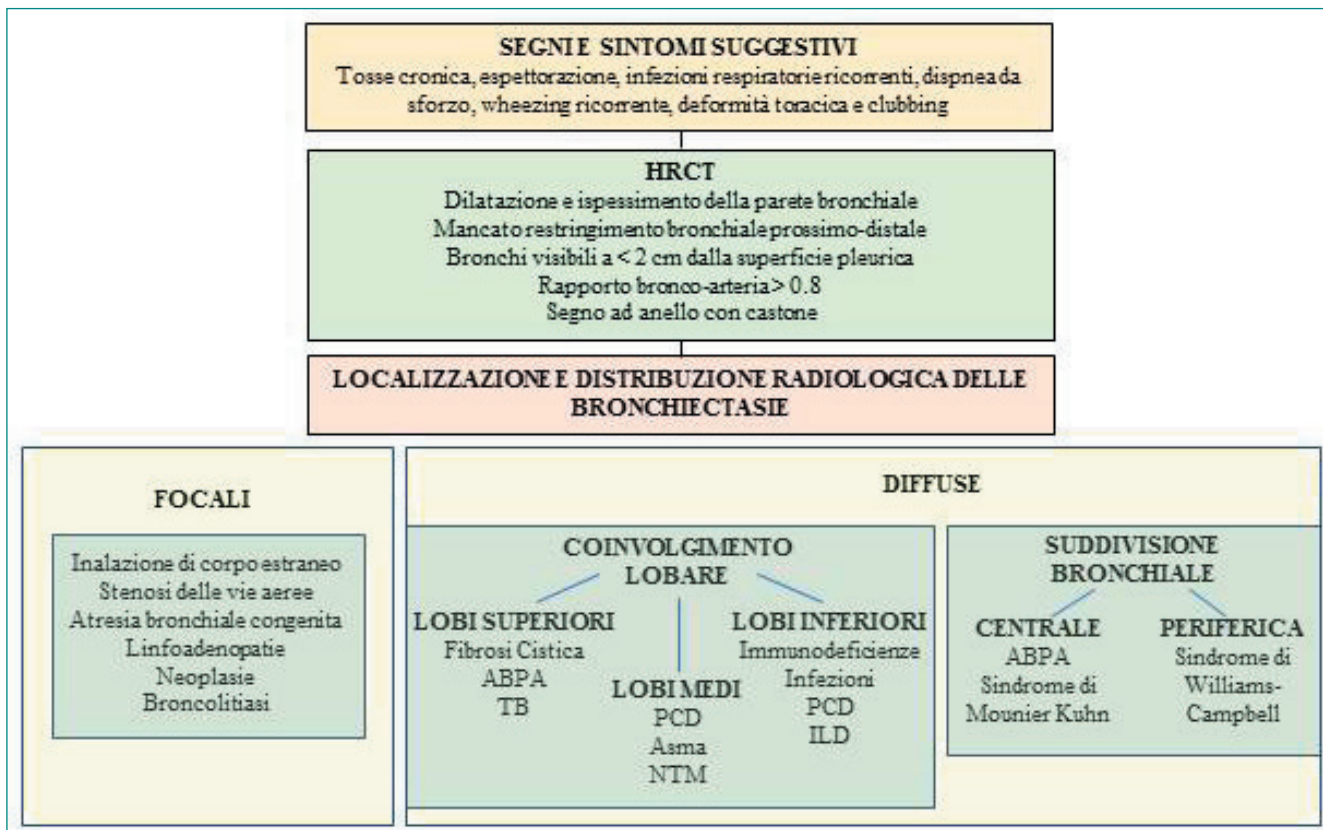


Fig. 3: Diagnosi di bronchiectasie e diagnosi differenziale in base alla localizzazione e alla distribuzione radiologica. ABPA: aspergilloso broncopolmonare allergica; TB: tubercolosi; PCD: discinesia ciliare primitiva; NTM: micobatteriosi non tubercolare; ILD: malattie interstiziali polmonari (7, 8).

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.

Outcome favorevole nel trattamento di una polmonite interstiziale desquamativa in una paziente di 4 anni

Successful treatment of a desquamative interstitial pneumonia in a 4-year girl

Lucia Ronco¹, Laura Barrocu¹, Irene Esposito¹, Elvira Rizza¹, Deborah Snijders², Anna Folino¹, Elisabetta Bignamini¹

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

² Chair Cost Action Ca16125 ENTeR-chILD, pediatra di libera scelta, ULSS 2 Treviso

Corrispondenza: Lucia Ronco **e-mail:** Ironco@cittadellasalute.to.it

Riassunto: Le malattie polmonari diffuse in età pediatrica (diffuse pediatric lung disease, DPLD) sono un gruppo eterogeneo di patologie che coinvolgono il parenchima polmonare e interferiscono con lo scambio dei gas alveolari. La diagnosi e il trattamento rappresentano una sfida per il clinico poiché i meccanismi fisiopatologici sottostanti sono molteplici e complessi e non ci sono attualmente standard riconosciuti di terapia considerata la bassa incidenza di casi nella popolazione pediatrica. Descriviamo il caso di una bambina di 4 anni, dapprima ricoverata per una polmonite interstiziale trattata con ossigenoterapia, antibiotici e steroidi sistemici, indi giunta dopo due mesi alla nostra attenzione per la persistenza di tosse stizzosa, dispnea e ipossia. Alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) del torace si evidenziava diffuso coinvolgimento interstiziale con aree “a vetro smerigliato” bilateralmente. Il lavaggio broncoalveolare riscontrava un’aumentata componente cellulare di neutrofili, linfociti. La biopsia polmonare confermava un pattern di polmonite interstiziale desquamativa (DIP). Sono stati esclusi deficit della produzione del surfattante e disordini immunologici sottostanti. La paziente veniva trattata con ossigenoterapia durante i primi giorni del ricovero, terapia steroidea con prednisone *per os* a scalare per un totale di 15 mesi e azitromicina trisettimanale per 12 mesi, fino alla completa remissione della sintomatologia e al netto miglioramento del quadro radiologico. Durante il *follow-up* di 10 mesi dalla sospensione della terapia, non ha presentato riacutizzazioni respiratorie, necessità di antibiotici o ossigenoterapia.

Parole chiave: malattie polmonari diffuse, polmonite interstiziale desquamativa, trattamento, *outcome*.

Summary: Diffuse pediatric lung disease (DPLD) is a heterogeneous group of diseases that involve the lung parenchyma and interfere with the exchange of alveolar gases. Diagnosis and treatment represent a challenge for the clinician as the underlying pathophysiological mechanisms are multiple and complex and there are currently no recognized standards of therapy given the low incidence of cases in the pediatric population. We describe the case of a 4-year-old girl, first hospitalized for interstitial pneumonia treated with oxygen therapy, antibiotics and systemic steroids, which after two months came to our attention for the persistence of an irritating cough, dyspnoea and hypoxia. High-resolution chest computed tomography (HRCT) showed widespread interstitial involvement with bilateral “ground glass” areas. Bronchoalveolar lavage revealed an increased cellular component of neutrophils, lymphocytes and macrophages. Lung biopsy confirmed a pattern of desquamative interstitial pneumonia (DIP). Surfactant production deficits and underlying immunological disorders were excluded. The patient was treated with oxygen therapy during the first days of hospitalization, steroid therapy with oral prednisone for a total of 15 months and azithromycin three times a week for 12 months, until the complete remission of symptoms and the improvement of radiological picture. During the 10 months follow-up she did not have respiratory exacerbations, need for antibiotics or oxygen therapy.

Keywords: diffuse lung disease, desquamative interstitial pneumonia, treatment, *outcome*.

INTRODUZIONE

Le DPLD sono un gruppo eterogeneo di patologie respiratorie, rare in età pediatrica, che coinvolgono il parenchima polmonare e interferiscono con lo scambio dei gas respiratori a causa di un’ampia alterazione dell’architettura delle vie aeree, degli alveoli e del compartimento interstiziale. I segni e i sintomi classici comprendono tosse, tachipnea, ipossia, scarso accresci-

mento, retrazioni toraciche, cianosi e ippocratismi digitali. Ad oggi sono descritte circa 200 diverse condizioni responsabili di DPLD e comprendono anomalie genetiche, alterazioni dello sviluppo polmonare, esposizione a sostanze ambientali o a una complessa interazione tra esse. L'estrema rarità della condizione e la difficoltà nell'inquadramento e nella classificazione rendono la diagnosi e il trattamento delle DPLD una vera e propria sfida per il clinico.

CASO CLINICO

Una bambina di 4 anni affrisce al nostro Centro per sintomi respiratori persistenti e ipossiemia. La bimba, con anamnesi familiare negativa e riscontro nell'anamnesi personale di allergia alimentare (nocciole), ha sempre goduto di buone condizioni cliniche generali, fino al mese precedente, quando veniva ricoverata presso altro Centro per una polmonite interstiziale trattata con antibioticotterapia, steroidi sistemici, aerosol con broncodilatatori e ossigeno terapia ad altri flussi. Le radiografie del torace eseguite mostravano estesi addensamenti flogistici parenchimali bilaterali. Dopo qualche giorno di terapia e in seguito a miglioramento delle condizioni generali, veniva dimessa al domicilio con terapia antibiotica orale e broncodilatatori inalatori.

Dopo tre settimane, per ricomparsa di tachipnea, tosse secca, febbre e desaturazione, la piccola veniva nuovamente ricoverata: all'obiettività polmonare erano presenti fini crepitii, assenti alterazioni cardiologiche e neuromuscolari. Gli esami ematici comprensivi di emocromo e funzionalit  epato-renale erano nella norma. La radiografia del torace confermava la presenza di estesi addensamenti parenchimali, veniva pertanto eseguita una HRCT del torace con riscontro di diffuse opacit  polmonari a vetro smerigliato, compatibili con polmonite interstiziale (Figura 1). Si procedeva all'esecuzione di broncoscopia, che mostrava normale anatomia bronchiale. All'esame citologico del lavaggio broncoalveolare (BAL) si rilevava la prevalenza di istiociti, linfociti in modesta quantit  e cellule cilindriche, compatibile con quadro di flogosi cronica. Venivano eseguiti accertamenti immunologici completi che risultavano tutti negativi o nei limiti di norma per et . Dal punto di vista infettivologico   stata riscontrata unicamente una positivit  per *S. pyogenes* su tampone faringeo, mentre le sierologie per i principali patogeni respiratori sono risultate tutte negative, cos  come l'intradermoreazione di Mantoux e il Quantiferon. La valutazione cardiologica con ecocardiografia non riscontrava reperti patologici. Il test del sudore risultava negativo e il sequenziamento completo

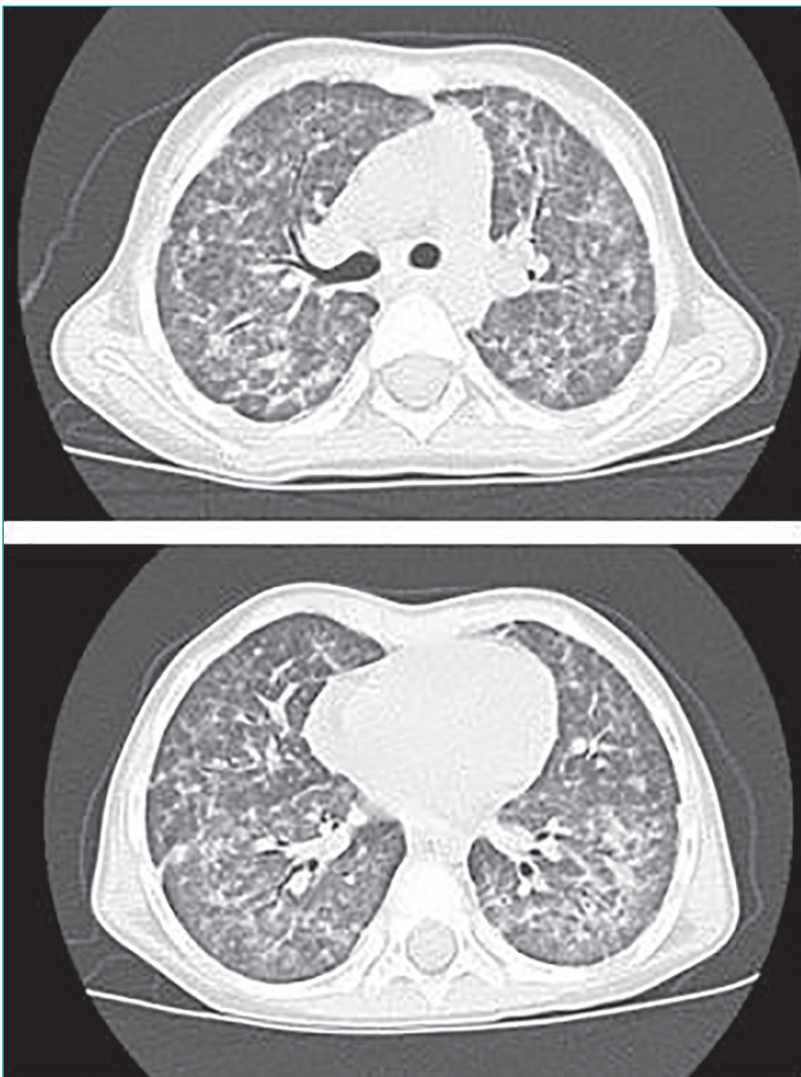


Fig. 1: HRCT del torace effettuata alla diagnosi, che mostra diffusi e sfumati addensamenti interstizio-alveolari a distribuzione pressoch  ubiquitaria.

zionalit  epato-renale erano nella norma. La radiografia del torace confermava la presenza di estesi addensamenti parenchimali, veniva pertanto eseguita una HRCT del torace con riscontro di diffuse opacit  polmonari a vetro smerigliato, compatibili con polmonite interstiziale (Figura 1). Si procedeva all'esecuzione di broncoscopia, che mostrava normale anatomia bronchiale. All'esame citologico del lavaggio broncoalveolare (BAL) si rilevava la prevalenza di istiociti, linfociti in modesta quantit  e cellule cilindriche, compatibile con quadro di flogosi cronica. Venivano eseguiti accertamenti immunologici completi che risultavano tutti negativi o nei limiti di norma per et . Dal punto di vista infettivologico   stata riscontrata unicamente una positivit  per *S. pyogenes* su tampone faringeo, mentre le sierologie per i principali patogeni respiratori sono risultate tutte negative, cos  come l'intradermoreazione di Mantoux e il Quantiferon. La valutazione cardiologica con ecocardiografia non riscontrava reperti patologici. Il test del sudore risultava negativo e il sequenziamento completo

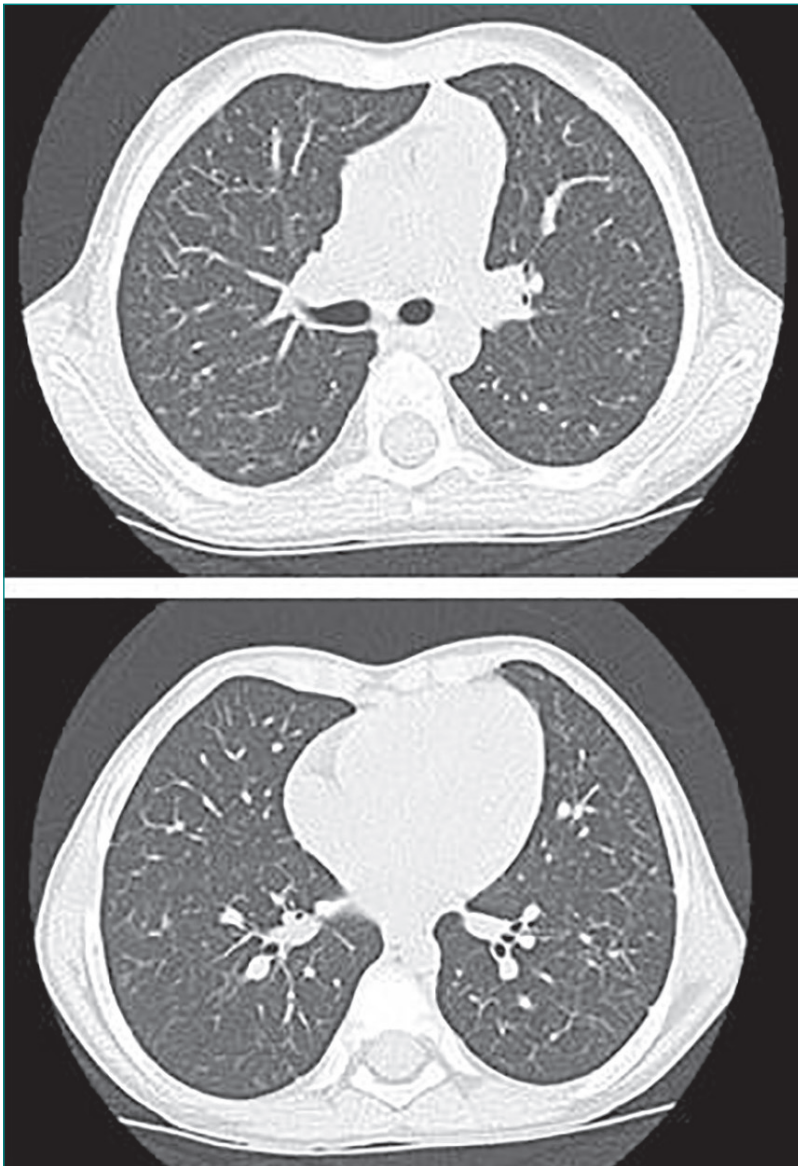


Fig. 2: HRCT del torace effettuata al termine del trattamento che evidenzia detersione degli addensamenti precedentemente documentati bilateralmente e minima persistenza di piccole aree a vetro smerigliato.

stiziale e massiva infiltrazione alveolare da parte di istiociti desquamati, reperti suggestivi di danno subacuto alveolitico a *pattern* prevalente di tipo DIP (Desquamative Interstitial Pneumonia). Veniva nuovamente reintrodotta la terapia steroidea sistemica (betametasona 0,1 mg/kg/die in seguito sostituito da prednisone 1 mg/kg/die), proseguita per un periodo totale complessivo di 15 mesi con lento scalo. La HRCT del torace di controllo al termine del trattamento risultava nettamente migliorata, con parziale detersione degli addensamenti precedentemente documentati bilateralmente e minima persistenza di piccole aree a vetro smerigliato (Figura 2).

A distanza di 10 mesi dalla sospensione della terapia, la paziente non ha presentato riacutizzazioni respiratorie, ha mantenuto obiettività polmonare regolare, buoni valori di saturazione ossiemoglobinica diurna e notturna, con valori di funzionalità respiratoria nei limiti di norma per età: VC 1,08L (96%), FEV1 1,08L (114%), FEV1/CVF 100.00 (119%). La Figura 3 mostra il quadro completo con gli accertamenti diagnostici eseguiti e il trattamento effettuato. La storia clinica della paziente è stata inserita, con il consenso dei genitori e l'approvazione del Comitato Etico, nel Database internazionale ChildEU (1) per una revisione tra pari.

del gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) non evidenziava mutazioni patologiche. Sono state dosate precipitine sieriche rivolte verso antigeni ambientali organici e inorganici, risultate negative. Infine, anche l'analisi genetica per escludere deficit di produzione del surfattante è risultata negativa.

La paziente veniva trattata con ossigenoterapia in naso cannule e steroidi sistemici (betametasona 0,5 mg/kg/die) con buona risposta clinica e graduale svezzamento dall'ossigenoterapia. Veniva inoltre impostata terapia antibiotica con amoxicillina/acido clavulanico e si dimetteva la paziente con indicazione a proseguire la terapia steroidea a dosaggio progressivamente a scalare associata ad azitromicina in somministrazione trisettimanale per un totale di due mesi complessivi.

Dopo pochi giorni dalla sospensione della terapia, la piccola presentava nuovamente tosse stizzosa, dispnea e desaturazione. Alla HRCT del torace il quadro radiologico permaneva invariato. Si procedeva all'esecuzione di biopsia polmonare in cui l'indagine anatomopatologica evidenziava estesa flogosi cronica a focale impronta eosinofila, fibrosi inter-

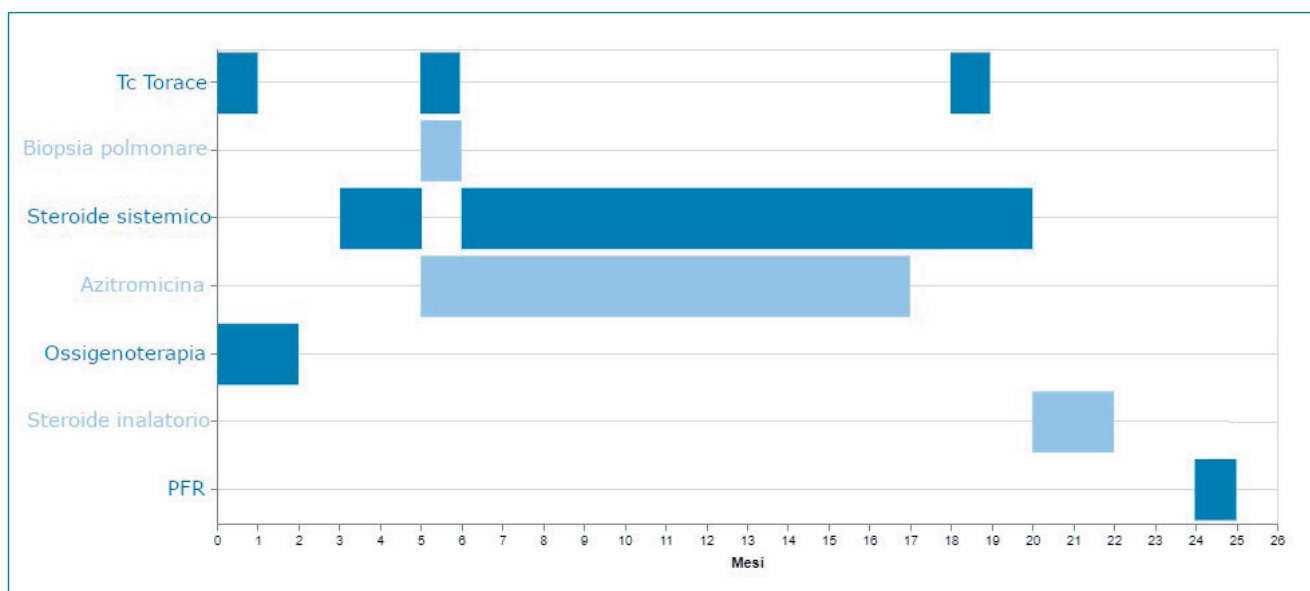


Fig. 3: Quadro sinottico che illustra le indagini diagnostiche e la terapia effettuata. PFR: prove di funzionalità respiratoria.

DISCUSSIONE

Le DPLD comprendono un gruppo eterogeneo di patologie polmonari che interessano il compartimento alveolare e le vie aeree distali. Lo spettro fenotipico è ampio e le caratteristiche cliniche, radiologiche e istopatologiche differiscono per molti aspetti dalla patologia polmonare interstiziale degli adulti (2). L'epidemiologia esatta delle DPLD in età pediatrica è difficile da stabilire per la mancanza di uno standard di definizione e classificazione della patologia e per l'eterogeneità degli studi di prevalenza riportati in letteratura. L'incidenza è rara ed è stimata tra 0,13 e 16,2 casi ogni 100.000 bambini/anno (2, 3). Dai dati pubblicati, le DPLD sembrano essere più frequenti in giovane età e nel genere maschile. Inoltre, nel 10% dei casi risulta esservi una componente familiare (3).

La diagnosi di DPLD viene stabilita se sono presenti almeno 3 dei seguenti 4 criteri: sintomi respiratori (tosse, dispnea, intolleranza allo sforzo), segni respiratori (tachipnea, rumori respiratori, rientramenti, scarso accrescimento, *clubbing* digitale), ipossia, anomalie diffuse alla tomografia computerizzata (TC) del torace (2). Nella maggior parte dei casi la malattia esordisce con un quadro di insufficienza respiratoria e la sintomatologia aspecifica prevede in primo luogo l'esclusione di patologie quali le infezioni, i deficit immunologici, la fibrosi cistica, la displasia broncopolmonare e le anomalie cardiache e polmonari. La diagnosi viene confermata in base alla storia clinica, all'esame obiettivo e al risultato delle indagini eseguite. L'iter diagnostico completo prevede l'esecuzione di esami ematochimici, TC del torace, test di funzionalità respiratoria, broncoscopia con BAL, ecocardiogramma, test genetici e/o biopsia polmonare (3-5). La Figura 4 illustra una *flow-chart* diagnostica per DPLD.

Il sistema di classificazione delle DPLD si basa su caratteristiche cliniche e istopatologiche, distinguendole in due gruppi a seconda che siano più frequentemente riscontrate nella prima infanzia (<2 anni di età) o nelle età successive (2-18 anni) (2, 6, 7). Nella prima categoria rientrano le alterazioni dello sviluppo alveolare, l'ipoplasia polmonare, la displasia broncopolmonare, i deficit di produzione del surfattante e altre entità quali l'iperplasia a cellule neuroendocrine dell'infanzia e la glicogenosi interstiziale polmonare. Il secondo gruppo include le cause infettive, le polmoniti da ipersensibilità o da esposizione a farmaci/tossici, le malattie autoimmuni, le malattie d'accumulo e linfoproliferative, la sarcoidosi e le pneumopatie nel contesto di deficit immunitari. Nel caso della paziente descritta, sono stati eseguiti accertamenti di primo e secondo livello per valutare deficit dell'immunità innata e adattativa o malattie autoimmuni: spesso una DPLD è l'unico segno di presentazione di un disordine immunologico e può

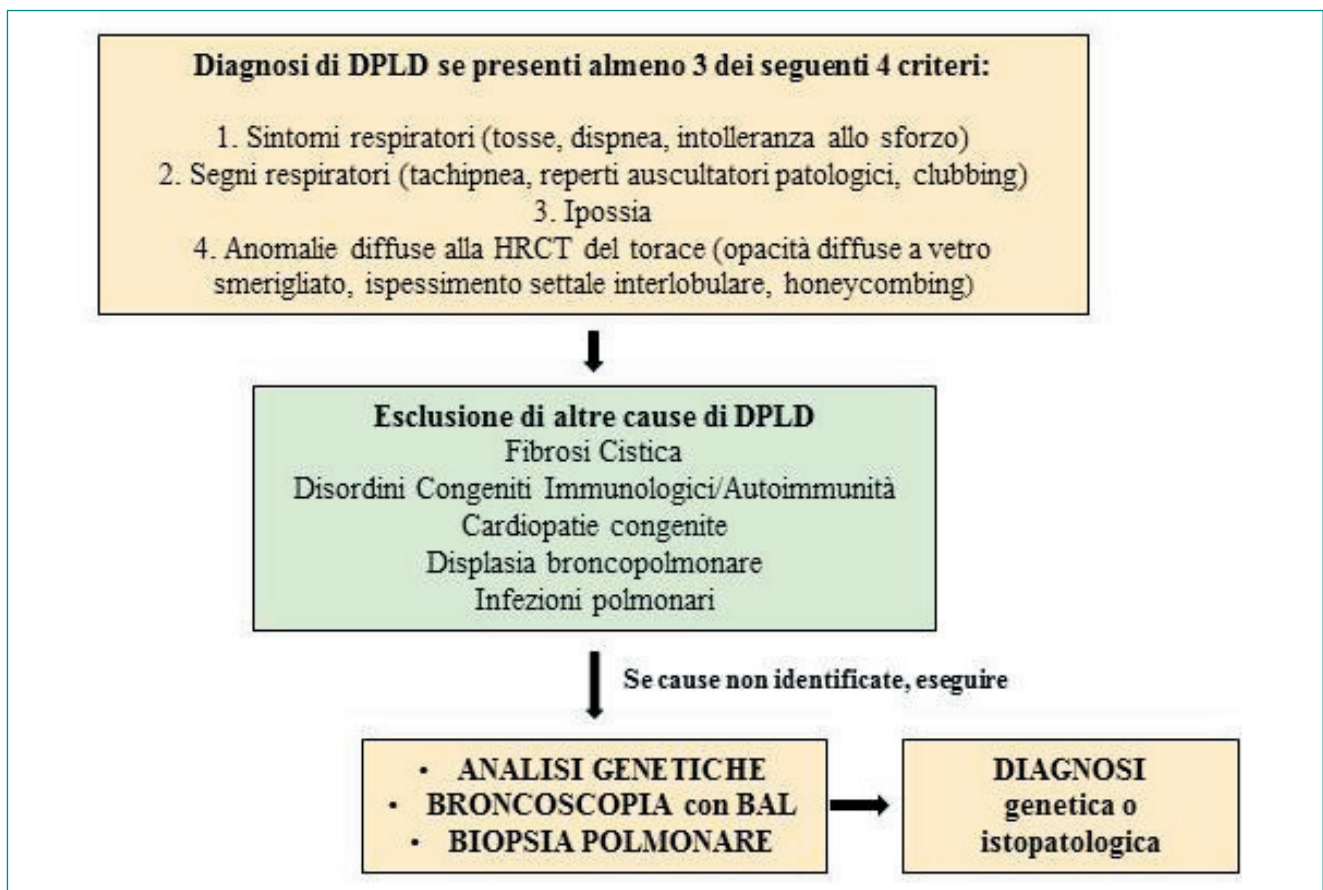


Fig. 4: Flow-chart diagnostica nel sospetto di DPLD (Diffuse Pediatric Lung Disease).

precederne la diagnosi anche di diversi anni (8). Nel nostro caso, tutte le indagini risultavano di norma o non suggestive di immunodeficienza o alterazioni immunitarie.

Una DPLD in cui non sia possibile identificare l'esatta eziologia viene definita idiopatica e la sua classificazione ulteriore è definita in base alle caratteristiche istopatologiche (9). La biopsia polmonare è uno step diagnostico da considerare in un contesto clinico appropriato e necessita di un'attenta valutazione sia del *timing* che delle modalità di esecuzione (5, 10). Le caratteristiche dei *pattern* istologici descritti nella popolazione pediatrica sono sovrapponibili in parte a quelle della popolazione adulta. Poiché ogni *pattern* si associa più frequentemente a determinate cause di DPLD, l'analisi istologica è in grado di indirizzare verso una valutazione diagnostica più specifica. Nel caso descritto, il *pattern* istopatologico descritto era quello di una DIP. La DIP risulta essere infatti la diagnosi più frequentemente riscontrata nei pazienti pediatrici con DPLD e può essere idiopatica o associata a difetti congeniti della produzione e del metabolismo del surfattante polmonare. Tali disordini sono attribuiti a specifiche mutazioni su geni che codificano per proteine specifiche (9) e sono più frequentemente descritti in epoca neonatale e nella prima infanzia, ma alcuni di essi, in particolare i geni SurFactant Protein C (SFTPC) e ATP Binding Cassette subfamily A member 3 (ABCA3) hanno presentazioni cliniche variabili con esordio in età più avanzata o nell'età adulta (5, 6). Nel nostro caso, l'analisi genetica risultava negativa per mutazioni note responsabili di tali disordini.

Per quanto riguarda il trattamento, non sono attualmente disponibili terapie standardizzate, in quanto non sono mai stati condotti *trial* randomizzati controllati e le direttive di trattamento si basano su studi retrospettivi, esperienze singole o *expert consensus* (2). Le opzioni terapeutiche includono l'utilizzo di corticosteroidi, idrossiclorochina e azitromicina con l'obiettivo di ridurre l'infiammazione e impedire la progressione della fibrosi (3, 4, 11, 12). Nella maggior parte dei casi, questi farmaci vengono usati in associazione e quindi risulta difficile stabilire l'efficacia della terapia singola. La terapia steroidea prevede l'uso di prednisone orale alla dose di 1-2 mg/kg/die per una durata di 4-6 settimane o, in base alle condizioni cliniche,

di metilprednisolone endovena alla dose di 10-30 mg/kg/die per tre giorni consecutivi, indi a cadenza mensile. L'idrossiclorochina è utilizzata come *steroid-sparing* quando si prevede una terapia cortisonica protratta o in pazienti poco responsivi allo steroide. Un *trial* randomizzato e controllato è attualmente in corso per valutare indicazioni, rischi e benefici dell'idrossiclorochina in questa tipologia di pazienti (13). In alcuni *settings* clinici, la decisione su quale farmaco utilizzare in prima battuta si basa su dati istologici: una prevalente componente infiammatoria e desquamativa indirizza verso l'utilizzo dello steroide, al contrario una maggior risposta di tipo fibrotico orienta verso l'uso dell'idrossiclorochina. L'azitromicina, antibiotico con effetto antinfiammatorio e immunomodulante, viene spesso impiegata in associazione alla terapia cortisonica o con idrossiclorochina (12). Ulteriori opzioni terapeutiche includono agenti immunosoppressori (azatioprina, ciclofosfamide, metotrexate, ciclosporina), mentre le nuove strategie, ma non ancora disponibili per i pazienti pediatrici, sono i farmaci antifibrotici (pirfenidone, nintedanib), la terapia genica o il trapianto di cellule staminali. Le terapie di supporto includono una stretta immunoprofilassi, un adeguato trattamento delle infezioni respiratorie e l'eventuale supporto ventilatorio invasivo o non invasivo con ossigenoterapia nei pazienti ipossiemicici (4). Nel caso descritto, si è soprasseduto alla somministrazione di cortisone endovena in considerazione del quadro clinico stabile e si è invece mantenuta la terapia steroidea orale per un periodo più lungo (15 mesi totali) di quanto correntemente indicato, con scalo lento. La somministrazione trisettimanale di azitromicina è stata proseguita per una durata totale di 12 mesi. L'insorgenza di possibili effetti collaterali iatrogeni, non verificatisi, è stata attentamente monitorata durante tutto il trattamento e nel successivo *follow-up*.

La risposta al trattamento e la prognosi a distanza sono variabili e vengono valutate in base a criteri clinico-anamnestici e al miglioramento delle prove di funzionalità respiratoria, mentre il quadro radiologico tende a mostrare un miglioramento significativo dopo periodi di tempo più lunghi. Non è stata dimostrata attualmente una correlazione tra caratteristiche istologiche e *outcome* a distanza così come non vi sono indicazioni standardizzate per il *follow-up* di questi pazienti. Un recente studio osservazionale multicentrico ha descritto l'evoluzione clinica di 127 pazienti con DPLD per un periodo di 12 mesi complessivi, in cui si è osservato come la necessità di ossigenoterapia e le prove di funzionalità respiratoria migliorassero significativamente entro 8-12 settimane dalla diagnosi e dall'inizio del trattamento (14). Inoltre si evidenziava come la presenza di un disordine del surfattante o dello sviluppo polmonare, l'età alla diagnosi <6 mesi e una saturazione ossiemoglobinica <94% al baseline fossero fattori prognostici per un *outcome* sfavorevole. Nel caso della paziente descritta, il suo *outcome* a distanza di più di un anno è stato favorevole: non ha presentato sintomi né riacutizzazioni respiratorie, i valori di saturazione ossiemoglobinica diurna e notturna si sono mantenuti normali e la spirometria eseguita per la prima volta a distanza di due anni dalla diagnosi ha mostrato valori di volumi polmonari e pervietà bronchiale entro i limiti di norma per età e sesso.

CONCLUSIONI

Abbiamo descritto il caso di una bambina con interstiziopatia diffusa idiopatica in cui l'analisi istologica evidenziava un quadro di polmonite interstiziale desquamativa. Sebbene questo quadro si associ più frequentemente a deficit delle proteine del surfattante, le indagini diagnostiche hanno escluso anomalie polmonari, cardiache, immunologiche e genetiche. Dal punto di vista terapeutico, l'uso di steroidi sistemici orali con lento scalo e di azitromicina a scopo antinfiammatorio in somministrazione trisettimanale ha portato a una remissione della sintomatologia e ad una pressoché completa risoluzione del quadro radiologico.

BIBLIOGRAFIA

- (1) chILD-EU Register [Internet]. [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Child-EU/en/child-eu-register/index.html>
- (2) Ferraro VA, Zanconato S, Zamunaro A, et al. *Children's Interstitial and Diffuse Lung Diseases (ChILD) in 2020*. Child Basel Switz. 9 dicembre 2020;7(12).
- (3) Nathan N, Berdah L, Delestrain C, et al. *Interstitial lung diseases in children*. Presse Medicale Paris Fr 1983. giugno 2020;49(2):103909.
- (4) Deterding RR, DeBoer EM, Cidon MJ, et al. *Approaching Clinical Trials in Childhood Interstitial Lung Disease and Pediatric Pulmonary Fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med. 15 novembre 2019;200(10):1219–27.
- (5) Singh J, Jaffe A, Schultz A, et al. *Surfactant protein disorders in childhood interstitial lung disease*. Eur J Pediatr. 11 aprile 2021;
- (6) Liang TI-H, Lee EY. *Interstitial Lung Diseases in Children, Adolescents, and Young Adults: Different from Infants and Older Adults*. Radiol Clin North Am. maggio 2020;58(3):487–502.
- (7) Cinel G, Kiper N, Orhan D, et al. *Childhood diffuse parenchymal lung diseases: We need a new classification*. Clin Respir J. febbraio 2020;14(2):102–8.
- (8) Pac M, Bielecka T, Grzela K, et al. *Interstitial Lung Disease in Children With Selected Primary Immunodeficiency Disorders-A Multicenter Observational Study*. Front Immunol. 2020;11:1950.
- (9) Semple TR, Ashworth MT, Owens CM. *Interstitial Lung Disease in Children Made Easier...Well, Almost*. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. ottobre 2017;37(6):1679–703.
- (10) Hafezi N, Heimberger MA, Lewellen KA, et al. *Lung biopsy in children's interstitial and diffuse lung disease: Does it alter management?* Pediatr Pulmonol. aprile 2020;55(4):1050–60.
- (11) Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. *European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children*. Thorax. novembre 2015;70(11):1078–84.
- (12) Cunningham S, Jaffe A, Young LR. *Children's interstitial and diffuse lung disease*. Lancet Child Adolesc Health. agosto 2019;3(8):568–77.
- (13) Griese M, Köhler M, Witt S, et al. *Prospective evaluation of hydroxychloroquine in pediatric interstitial lung diseases: Study protocol for an investigator-initiated, randomized controlled, parallel-group clinical trial*. Trials. 3 aprile 2020;21(1):307.
- (14) Cunningham S, Graham C, MacLean M, et al. *One-year outcomes in a multicentre cohort study of incident rare diffuse parenchymal lung disease in children (ChILD)*. Thorax. febbraio 2020;75(2):172–5.

Un raro caso di Sindrome Cervello-Polmone-Tiroide

A case of Brain-Lung-Thyroid Syndrome

Maria Teresa Loverro¹, Francesco Carella², Valentina Tranchino², Alessandra Pisani¹, Mariateresa De Sario¹, Lucia Grazia Tricarico¹, Antonella Strippoli², Doriana Amato², Fabio Cardinale²

¹ Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari

² UOC di Pediatria ad indirizzo Pneumo-Allergologico, AUO Policlinico di Bari, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari

Corrispondenza: Maria Teresa Loverro **e-mail:** m.loverro2@gmail.com

Riassunto: F., nato a termine, ha presentato grave distress respiratorio alla nascita con necessità di intubazione e ventilazione meccanica per circa 24 ore e CPAP per le successive 48 ore. Sin dai primi mesi di vita, F. ha presentato tosse catarrale e infezioni polmonari ricorrenti, per cui ha eseguito indagini diagnostiche approfondite, senza arrivare ad alcuna diagnosi. All'età di due anni, il ritardo dello sviluppo psicomotorio e l'ipotonia risultavano evidenti, per cui eseguiva RM encefalo ed indagini genetiche senza evidenze patologiche di rilievo. All'età di 5 anni, a F. veniva diagnosticata la Corea Benigna Ereditaria. Ad ottobre 2020, all'età di 6 anni e mezzo, per la persistenza della sintomatologia respiratoria e delle anomalie neurologiche, veniva eseguita l'analisi dell'esoma, che evidenziava una mutazione *de novo* in eterozigosi a carico del gene NKX2-1/TTF1, sul cromosoma 14: mutazione descritta in letteratura come associata alla sindrome cervello-tiroide-polmone. Inoltre F. ha sviluppato un lieve ipotiroidismo subclinico, caratterizzato da ipertireotropinemia e produzione di ormoni tiroidei (FT4 ed FT3) nella norma. È quindi importante sottolineare come una storia di distress respiratorio neonatale, di infezioni polmonari ricorrenti e di tosse cronica, possa in realtà sottendere un quadro sindromico complesso.

Parole chiave: tosse cronica, distress respiratorio neonatale, coreo atetosi, ipotiroidismo subclinico.

Summary: Brain-lung-thyroid syndrome is an autosomal dominant disease, caused by mutation in NK2 homeobox1 gene (KNX2-TTF1), a transcription factor involved in the brain, lung and thyroid development. About 50 cases of this syndrome have been reported in literature and only 50% of these cases present the full triad of symptoms (hypothyroidism, chorea and respiratory distress syndrome). Our patient was born at term and presented respiratory distress at birth, so he required intubation and mechanical ventilation for 24 hours. Since the first month of life, he presents chronic cough, bronchial asthma, and a history of recurrent pulmonary infections. Thyroid neonatal screening was negative. At two years of life, he showed a postural and psychomotor development delay and hypotonia; at 5 years of age, paroxysmal choreoathetosis has been diagnosed. In October 2020 exome sequencing has been performed and a heterozygous *de novo* mutation of the gene NKX2 on the chromosome 14 has been described. Furthermore, he presents a subclinical hypothyroidism, characterized only by hyperthyrotropinemia (6,59 mUI/L). The thyroid ultrasound shows a normal gland with a nodule on the left lobe. The intriguing aspect of the present case is the suggestion that a chronic cough could be the first symptom of this rare syndrome.

Keywords: chronic cough, neonatal respiratory distress, coreoathetosis, subclinical hypothyroidism.

CASO CLINICO

Il nostro paziente (F.) è unicogenito, nato a termine della gravidanza (EG 37 settimane) da parto cesareo d'urgenza per gestosi materna. Alla nascita F. ha presentato distress respiratorio, per cui è stato intubato e ricoverato presso Unità di Terapia Intensiva Neonatale, ove ha necessitato di assistenza con ventilazione meccanica per circa 24 ore. Successivamente F. è stato estubato per miglioramento della dinamica respiratoria e ventilato in modalità CPAP per le successive 48 ore di vita. Il piccolo alla nascita presentava un peso di 3,050 Kg e veniva stato sottoposto allo *screening* neonatale su Guthrie Card per le patologie metaboliche, comprensivo di ipotiroidismo congenito, che risultava nella norma. Ha ricevuto allattamento materno per circa 3 mesi e divezzamento dal quinto mese, ben tollerato.

Nella storia familiare del piccolo non è risultata alcuna patologia.

Sin dal primo trimestre di vita, F. presentava tosse catarrale per circa 15-20 giorni al mese, talvolta associata a febbre e/o *wheezing* a cadenza mensile, soprattutto durante il periodo invernale, con miglioramento parziale della sintomatologia nei mesi estivi. Veniva inoltre riferita rinorrea persistente, a volte purulenta, associata a russamento notturno, in assenza di episodi di apnea. F. veniva quindi sottoposto al test del sudore, risultato negativo (Cl: 12 mEq/L); venivano inoltre eseguiti dosaggio delle immunoglobuline e radiografia del torace, che risultavano entrambi nella norma.

A quasi due anni di vita, il paziente mostrava un netto peggioramento del ritardo nello sviluppo posturo-motorio e dell'ipotonia, già presenti dall'età di tre mesi; per tale motivo veniva eseguita risonanza magnetica dell'encefalo, che evidenziava esclusivamente la presenza di una cisti aracnoidea in fossa cranica posteriore, la cui rimozione non veniva ritenuta opportuna dal neurochirurgo. Per l'alterazione dello sviluppo motorio, venivano inoltre eseguite alcune indagini genetiche per la sindrome dell'X fragile, la SMA e un CGH-array, che risultavano tutti nella norma.

A 3 anni di vita F. continuava a presentare tosse cronica associata a processi bronco-pneumonici, per cui, nel sospetto di una discinesia ciliare primitiva o una patologia bronchiectasica primitiva, venivano eseguite indagini ematochimiche comprensive di linfocitogramma e dosaggio delle sottoclassi IgG, intradermoreazione secondo Mantoux ed una nuova radiografia (RX) del torace (nella norma); la rilevazione di NO nasale è risultata *borderline* (narice destra 248 ppb, narice sinistra 228 ppb); *brushing* nasale per lo studio della *clearance* (morfologia ciliare normale nel 65% dei campioni; frequenza media 10,7 Hz); ultrastruttura ciliare (quadro *borderline* per la presenza di significativa percentuale, 23,5%, di alterazione della coppia centrale associata ad alterazioni secondarie di tipo flogistico).

A 4 anni, per la persistenza della sintomatologia e per la mancanza di una diagnosi, il paziente veniva sottoposto a valutazione otorinolaringoiatrica, spirometria, tomografia computerizzata (TC) del torace, tutti risultati nella norma, e a genetica per Discinesia Ciliare Primaria (DCP), che risultava positiva per variante in eterozigosi di DNAH5, associata a discinesia ciliare primitiva trasmessa con modalità autosomica recessiva.

All'età di cinque anni veniva posta diagnosi di Disturbo di Movimento di tipo Coreoatetotico di probabile natura non lesionale, associato a disgrafia, difficoltà nella coordinazione motoria e deficit dell'equilibrio.

Ad ottobre 2020, all'età di 6 anni e mezzo, veniva eseguito sequenziamento dell'esoma con identificazione di una mutazione *de novo* in eterozigosi a carico del gene Thyroid Transcription Factor 1 (NKX2-1/TTF1), sul cromosoma 14: mutazione descritta in letteratura come associata alla sindrome cervello-tiroide-polmone.

Inoltre al piccolo veniva diagnosticato un ipotiroidismo subclinico, caratterizzato da valori di FT4 normale (0,95 ng/dl) e ipertireotropinemia (6,59 mUI/L), con anticorpi anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi negativi (1). All'ecografia della tiroide la ghiandola appariva in sede, morfo-dimensionalmente nei limiti della norma, ad ecostruttura finemente disomogenea, con presenza di disomogenea formazione nodulare a livello del terzo medio del lobo sinistro.

DISCUSSIONE

La sindrome cervello-polmone-tiroide è una patologia genetica a trasmissione autosomica dominante, causata da una mutazione nel gene NKX2 homeobox 1 (NKX2-TTF1), che è un fattore di trascrizione coinvolto nello sviluppo dei suddetti organi (polmone, tiroide e cervello). Fino al 2017 circa 104 casi di pazienti con mutazione del gene NKX2-1 sono descritti in letteratura (2) e solo il 50% di questi presenta l'interessamento di tutti e tre gli organi con la relativa sintomatologia associata (ipotiroidismo, corea e alterazioni dell'apparato respiratorio) (Figura 1). Il nostro caso rientra in quel 50% dei pazienti con mutazione del gene NKX2 che presenta la triade completa di sintomi (3).

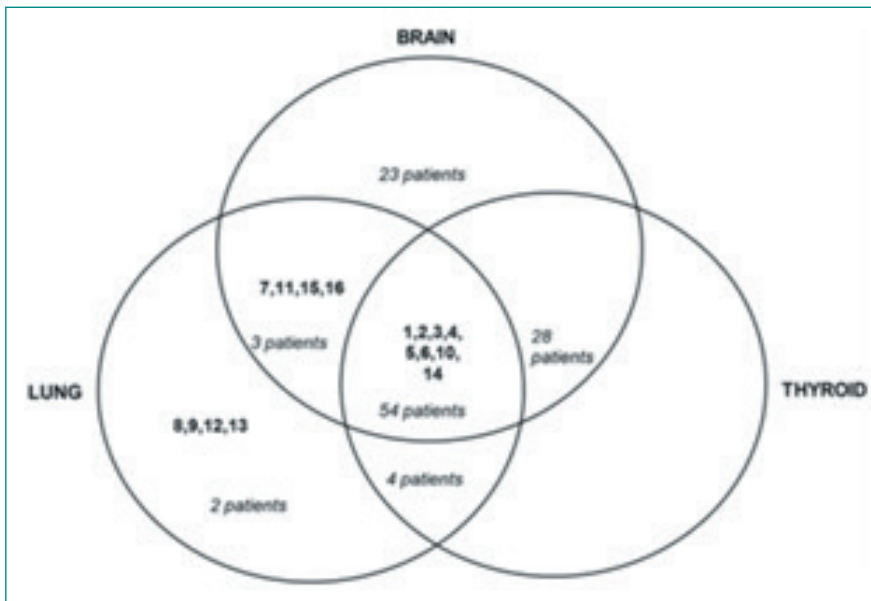


Fig. 1: Distribuzione dei 105 casi pubblicati fino al 2017 in relazione alla sintomatologia presentata.

lo alveolare, questo gene in parte controlla l'omeostasi delle proteine A, B e C del surfattante (4) e questo spiegherebbe uno dei tipici sintomi di questa sindrome: il distress respiratorio neonatale, soprattutto in neonati a termine. Sono state descritte in letteratura diverse manifestazioni della patologia polmonare in questa sindrome: tosse cronica, polmoniti ricorrenti, fibrosi polmonare, presenza di rantoli, *wheezing*, asma bronchiale, ipossiemia, ricorrente pneumotorace, insufficienza respiratoria, oltre il distress respiratorio alla nascita (tachipnea, rientramenti gemitto, alitamento delle pinne nasali, apnee e dispnea) (5). Alla TC polmonare la maggior parte dei pazienti presenta alterazioni varie come aspetto a vetro smerigliato, consolidamenti, atelettasie e fibrosi (6).

Poiché spesso i pazienti con questa sindrome hanno anche problemi neurologici, al posto dei test funzionali (spirometria, 6 minute walking test), sarebbe preferibile usare l'emogasanalisi e la pulsossimetria, in associazione alla TC polmonare, per monitorare il corso della patologia.

Infine, per quanto riguarda il trattamento, i corticosteroidi rimangono la prima scelta in pazienti con interessamento polmonare (7); non ci sono studi sull'efficacia dei macrolidi né sull'uso di idrossiclorochina.

La mortalità in pazienti con questa sindrome è maggiormente correlata con l'interessamento polmonare (16-24%) (8).

L'ipotiroidismo in questi pazienti è subclinico (9), caratterizzato da alterazione della tireotropina (TSH) con normale produzione di ormoni tiroidei, in particolare FT4. Inoltre lo *screening* neonatale potrebbe risultare

La mutazione presente in eterozigosi nel nostro paziente è una mutazione *de novo* e questo giustifica l'anamnesi familiare muta.

Il gene NKX2 homeobox 1 si trova a livello del cromosoma 14 (locus 14q13) ed è composto da 3 esoni e due introni (Figura 2); inizialmente questo gene sembrava esclusivamente correlato ad una proteina nucleare promotrice del gene della tireoglobulina, ma in studi successivi si è visto che questo gene è espresso anche a livello del cervello e del polmone. In particolare a livello

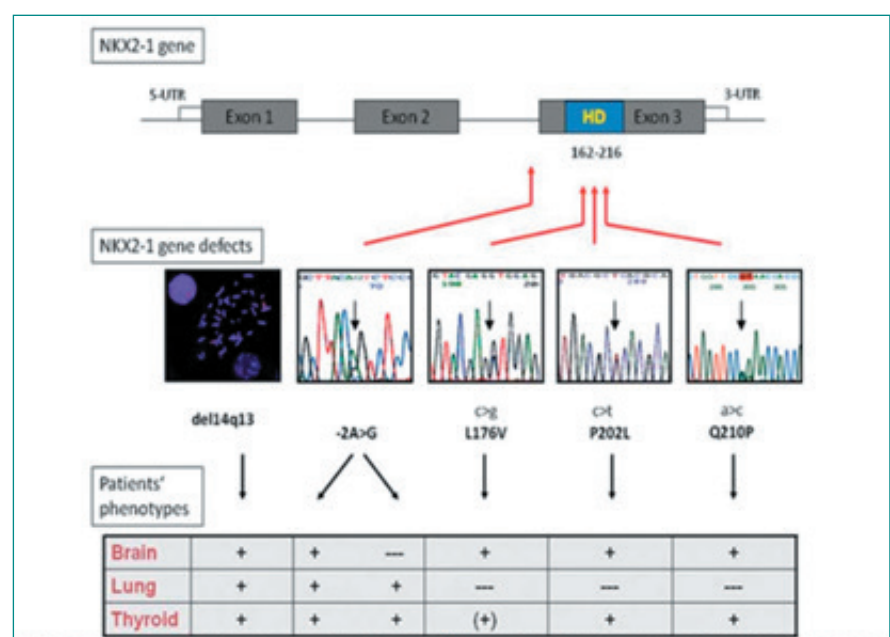


Fig. 2: Analisi del cromosoma 14q13 con tecnica FISH, delezione del gene NKX2-1 e correlazione con fenotipo.

negativo (10) poiché il valore di TSH è solo lievemente aumentato; all'eventuale rivalutazione potrebbe essere considerato quindi una ipertireotropinemia transitoria ed essere classificata come falso-positivo (11).

Nell'ambito dei sintomi neurologici, i pazienti affetti presentano caratteristicamente ritardo nello sviluppo motorio, ipotonia, corea, mioclono, atassia, cadute improvvise e disturbi psichiatrici; la sindrome neurologica associata è definita Corea Benigna Ereditaria, perché è una patologia tipicamente non progressiva (12). Il linguaggio e la capacità di relazione di solito non sono alterati in questi pazienti (13).

CONCLUSIONE

Un aspetto molto interessante del nostro caso clinico è che la presenza nel paziente di tosse cronica associata a storia di distress respiratorio alla nascita in neonato a termine e infezioni polmonari ricorrenti, possa in realtà nascondere una sindrome molto rara.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Williamson S, Kirkpatrick M, Greene S, et al. *A novel mutation of NKX2-1 affecting 2 generations with hypothyroidism and choreoathetosis: part of the spectrum of brain-thyroid-lung syndrome*. J Child Neurol. 2014 May;29(5):666-9.
- (2) Guillot L, Carré A, Polak M, et al. *NKX2-1 mutations leading to surfactant protein promoter dysregulation cause interstitial lung disease in "Brain-Lung-Thyroid Syndrome"*. Hum Mutat. 2010 Feb;31(2):E1146-62.
- (3) Carré A, Szinnai G, Léger J, et al. *Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case*. Hum Mol Genet. 2009 Jun 15;18(12):2266-76.
- (4) Besnard V, Xu Y, Whitsett JA. *Sterol response element binding protein and thyroid transcription factor-1 (Nkx2.1) regulate Abca3 gene expression*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007 Dec;293(6):L1395-405.
- (5) Nattes E, Lejeune S, Dubus JC, et al. *Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations*. Respir Med. 2017 Aug;129:16-23.
- (6) LeMoine BD, Browne LP, Galambos C, et al. *High-resolution computed tomography findings of thyroid transcription factor 1 deficiency (NKX2-1 mutations)*. Pediatr Radiol. 2019 Jun;49(7):869-875.
- (7) Bush A, Cunningham S, Schwerck N, et al. *European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children*. Thorax. 2015 Nov;70(11):1078-84.
- (8) Hamvas A, Deterding RR, Cole FS, et al. *Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1*. Chest. 2013 Sep;144(3):794-804.
- (9) Nettore IC, Mirra P, Scola RH, et al. *Identification and functional characterization of a novel mutation in the NKX2-1 gene: comparison with the data in the literature*. Thyroid. 2013 Jun;23(6):675-82.
- (10) Shetty VB, Kiraly-Borri C, Bikker H, et al. *NKX2-1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: a case series of four patients*. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014 Mar;27(3-4):373-8.
- (11) Villafuerte B, Natera-de-Benito D, Allende LM, et al. *The Brain-Lung-Thyroid syndrome (BLTS): A novel deletion in chromosome 14q13.2-q21.1 expands the phenotype to humoral immunodeficiency*. Eur J Med Genet. 2018 Jul;61(7):393-398.
- (12) Ferrara AM, De Michele G, Filla A, et al. *A novel NKX2.1 mutation in a family with hypothyroidism and benign hereditary chorea*. Thyroid. 2008 Sep;18(9):1005-9.
- (13) de Gusmao CM, Kok F, Casella EB, et al. *Benign hereditary chorea related to NKX2-1 with ataxia and dystonia*. Neurol Genet. 2015 Dec 22;2(1):e40.

Compressione tracheale di origine vascolare: una patologia insidiosa

Tracheal compression of vascular origin: an insidious diagnosis

Barbara Madini¹, Mara Lelii², Mariacarola Pensabene¹, Lucia Cerrato¹, Vittoria Hassan¹, Marta Piotto¹, Alessia Rocchi³, Marta Bellasio³, Maria Francesca Patria²

¹ Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, UOSD Pediatria Alta Intensità di Cura, Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano

² Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, UOSD Pediatria Alta Intensità di Cura

³ Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Pronto Soccorso Pediatrico

Corrispondenza: Maria Francesca Patria **e-mail:** francesca.patria@policlinico.mi.it

Riassunto: Gli anelli vascolari sono anomalie congenite dell'arco aortico e costituiscono una causa rara di ostruzione intratoracica. I sintomi respiratori includono stridore persistente, tosse abbaiante, infezioni ricorrenti e dispnea. Più raramente la compressione vascolare può interessare anche l'esofago, determinando sintomi quali disfagia e vomito dopo i pasti. L'età in cui tale anomalia viene diagnosticata dipende in genere della gravità della condizione, ma è possibile che i sintomi possano diventare più sfumati con la crescita.

Presentiamo il caso di una bambina di 7 anni, con lieve prematurità, indirizzata al nostro centro per *wheezing* ricorrente, alla quale, durante il *follow-up* pneumologico viene riscontrato un anello vascolare fino ad allora paucisintomatico, sospettato in seguito al rilievo di una morfologia anomala alla spirometria.

Parole chiave: anelli vascolari, compressione tracheo-esofagea, spirometria.

Summary: Vascular rings are congenital anomalies of the aortic arch, which constitute a rare cause of intrathoracic obstruction that can potentially be life threatening. Respiratory symptoms include persistent stridor, barking cough, recurrent infections, and wheezing. More seldom, vascular compression can also affect the esophagus, causing symptoms such as dysphagia and vomiting after meals. The age at which this anomaly is diagnosed generally depends on the severity of the condition, but it is possible for symptoms to mitigate over time. We present the case of a 7-year-old girl, with mild prematurity, referred to our center for an evaluation in the context of a recurrent wheezing, who, during the pneumological follow-up, was found to have a paucisymptomatic vascular ring, only suspected after the detection of an abnormal morphology on spirometry.

Keywords: vascular rings, tracheoesophageal compression, spirometry.

INTRODUZIONE

Gli anelli vascolari costituiscono una rara malformazione, che rappresenta circa l'1% delle cardiopatie congenite (1). Il termine "anello vascolare", introdotto per la prima volta nel 1945 da Gross, deriva dalla conformazione anomala dell'arco aortico e delle sue branche, che tende a circondare e comprimere la trachea e/o l'esofago, in maniera completa o incompleta (2). Clinicamente gli anelli vascolari possono presentarsi con un ampio spettro di sintomi dipendenti dal grado di compressione tracheoesofagea. I sintomi a carico dell'apparato respiratorio comprendono lo stridore inspiratorio, la tosse "abbaiante", il *wheezing*, la dispnea e le infezioni respiratorie ricorrenti, mentre la compressione esofagea può condurre a disfagia ed episodi di vomito, che compaiono in genere con l'introduzione di cibi solidi (3). Un doppio arco aortico completo tende a presentarsi più precocemente rispetto alle altre forme di anelli vascolari, tipicamente entro le prime settimane di vita, mentre lo *sling* dell'arteria polmonare può presentarsi in epoca neonatale con un grave distress respiratorio, immediatamente dopo la nascita. I pazienti con anelli vascolari incompleti possono, invece, essere asintomatici o paucisintomatici, mimando in tal caso altre patologie più comuni come l'asma e/o il reflusso gastroesofageo (RGE) (4). I test di funzionalità respiratoria, documentando un *pattern* morfologico

della curva flusso-volume compatibile con ostruzione fissa intratoracica, hanno un ruolo di indubbia importanza per porre il sospetto clinico, specie per le forme paucisintomatiche. Il sospetto clinico va poi confermato con l'angio-tomografia computerizzata (angioTC) ad alta risoluzione, che è in grado di fornire anche più dettagliate informazioni anatomiche necessarie per pianificare la successiva procedura operativa (5). Il trattamento degli anelli vascolari è, infatti, chirurgico ed è indicato in tutti i bambini che presentano sintomi (6).

Presentiamo di seguito il caso di una bambina di 7 anni, inviata al nostro ambulatorio per *wheezing* parainfettivo alla quale, durante il *follow-up* pneumologico, è stato diagnosticato un doppio arco aortico. Il caso clinico sottolinea l'importanza di mantenere sempre un elevato sospetto diagnostico, anche per patologie rare in età pediatrica.

CASO CLINICO

S.A. nasce a 35 settimane di età gestazionale da taglio cesareo per presentazione podalica, con un peso neonatale di 1970 grammi. La bambina presenta subito un buon adattamento alla vita extrauterina e viene dimessa a 7 giorni di vita. A 5 mesi viene ricoverata per bronchiolite da *virus respiratorio sinciziale* e durante la degenza, per riscontro di stridore inspiratorio, viene sottoposta ad una prima laringoscopia, che risulta nella norma, ad eccezione di sfumata iperemia della mucosa laringea, segno di possibile reflusso gastro-esofageo. A 7 mesi per la persistenza di un lieve stridore inspiratorio non responsivo alla terapia antireflusso, viene ripetuta una laringoscopia che conferma i precedenti rilievi. Fino ai 3 anni sono riferiti saltuari episodi di *wheezing* parainfettivo, accompagnati da lieve stridore inspiratorio, assente nei periodi intercritici.

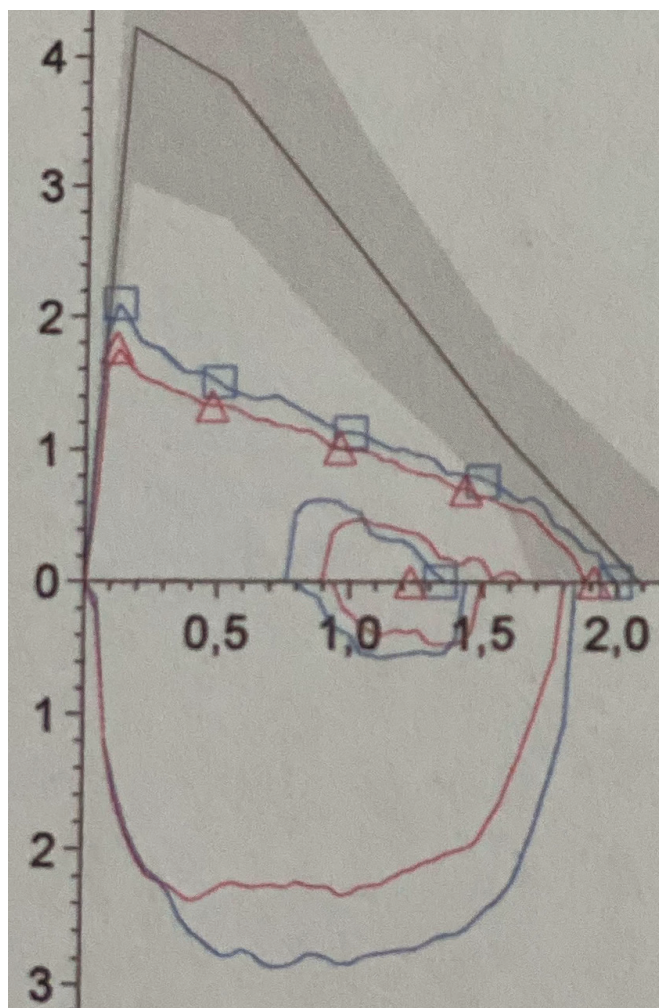


Fig. 1: Spirometria. Basale (rosso) e post-broncodilatatore (blu). Plateau espiratorio compatibile con ostruzione intratoracica.

La bambina esegue una prima valutazione pneumologica all'età di 3 anni, in seguito a un ricovero per distress respiratorio associato a lieve stridore inspiratorio, in corso di infezione da *adenovirus*. In seguito alla normalità degli esami allergologici, del dosaggio delle IgE totali, e della misurazione delle resistenze delle vie aeree (RINT), viene impostata una terapia con antileucotriene, con la quale si osserva un progressivo miglioramento degli episodi di *wheezing*. La terapia viene sospesa all'età di 5 anni e a 7 anni la bambina si presenta totalmente asintomatica, ad eccezione di una lieve rinocongiuntivite stagionale, secondaria ad una sensibilizzazione per pollini di graminacee e di olivo. La prima spirometria (Figura 1) documenta un quadro ostruttivo non reversibile alla somministrazione di salbutamolo, con una morfologia della curva caratterizzata da un *plateau* espiratorio compatibile con ostruzione intratoracica.

In seguito alla peculiare morfologia della curva, si esegue una angio-TC ad alta risoluzione del collo e del torace che mostra un arco aortico destroposto ed un anello vascolare completo che impronta la trachea e ne riduce il lume a circa 5 mm, pochi centimetri sopra la biforcazione tracheale (Figura 2). Tale rilievo viene confermato da un'ecogra-

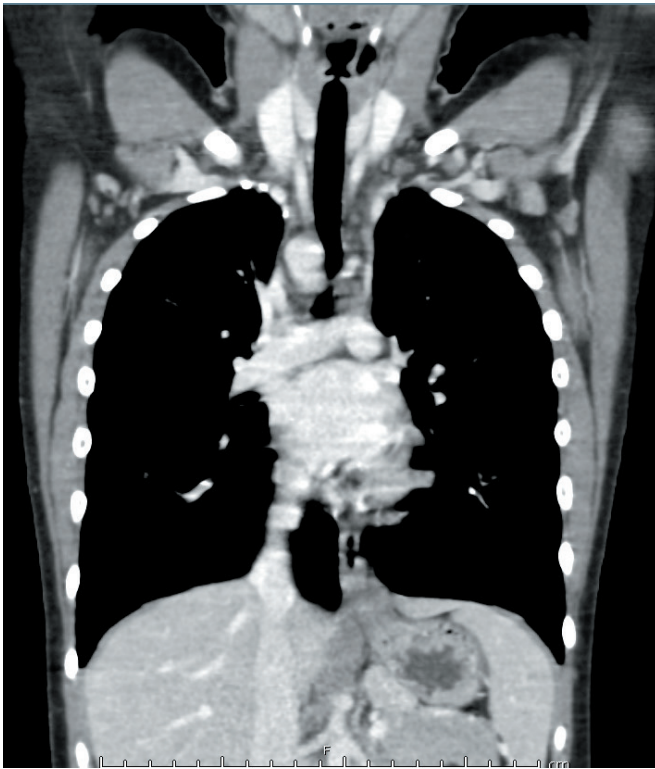


Fig. 2: Angio-TC. Arco aortico posto a destra rispetto alla trachea, con evidenza di vaso arterioso che ha origine dalla parete postero-laterale sinistra e che, si porta anteriormente, passando dietro l'esofago, in sede peri-tracheale sinistra, che confluisce a livello della parete anteriore sinistra dell'arco, formando un anello vascolare completo.

per andare poi a riunirsi nell'aorta discendente (Figura 3). Più comunemente l'arco destro risulta dominante o di maggiori dimensioni rispetto al sinistro, come nel caso presentato (6, 7). La sintomatologia dipende dal grado di compressione tracheo-esofagea. Sono descritte forme precocemente sintomatiche con sintomi legati alla compressione tracheale, quali tosse a timbro metallico, stridore bifasico, *wheezing*, infezioni respiratorie ricorrenti e, più raramente, alla compressione esofagea, come disfagia per i cibi solidi ed episodi di vomito. È però possibile che la maggior parte degli anelli vascolari dia sintomi sfumati o sia addirittura asintomatica. (2, 5). L'età alla diagnosi è, in genere, strettamente correlata all'entità della sintomatologia. Una recente *review* riporta un'età media di circa 5 mesi, (8), ma è rilievo comune che forme più sfumate siano diagnosticate più tardivamente, poiché i sintomi possono essere facilmente attribuiti a patologie più frequenti in età pediatrica, quali asma e reflusso gastro-esofageo. Kusak *et al.* (5) hanno recentemente descritto il caso di due pazienti di 7 ed 11 anni, con diagnosi iniziale di asma, per i quali l'esame spirometrico, con le peculiari alterazioni della curva flusso-volume, è stato determinante nell'indirizzare verso la corretta diagnosi di malformazione vascolare. Analogamente, Uchida (7) ha sottolineato l'importanza della spirometria nel percorso diagnostico di una malformazione vascolare, descrivendo tre casi pediatrici, per i quali la presenza di un doppio arco aortico è stata sospettata in età scolare proprio grazie a questa indagine. Infine, Calabrese *et al.* (9) hanno riportato il caso di una giovane donna con doppio arco aortico, diagnosticato con la spirometria in età adulta, dopo che la paziente era stata sottoposta negli anni a numerose indagini diagnostiche in merito ad infezioni respiratorie ricorrenti dall'età infantile e una malattia da reflusso gastro-esofageo ingravescente e refrattaria alla terapia. Nel caso da noi descritto i sintomi respiratori erano assenti al momento della diagnosi e, anche nelle prime epoche di vita, apparivano piuttosto sfumati. La bimba aveva, infatti, presentato episodi di *wheezing* parainfettivo a media ricorrenza, accompagnati, nelle prime epo-

fia cardiaca che documenta la presenza di un arco aortico destro dominante, determinante un anello vascolare ostruttivo sull'asse tracheo-esofageo. Emerge quindi che la bambina presenta da sempre una disfagia per cibi solidi, con necessità di accompagnare il bolo alimentare ad abbondanti quantità di acqua, comportamento ritenuto dai genitori normale e dunque mai segnalato in precedenza.

La bimba viene sottoposta ad intervento chirurgico correttivo che si svolge senza complicanze e al momento rimane sotto stretto *follow-up* relativamente ad eventuale tracheomalacia residua.

DISCUSSIONE

Gli anelli vascolari rappresentano una rara malformazione congenita, ad incidenza non nota, conseguente a errori durante l'embriogenesi dell'arco aortico. Anatomicamente esistono diversi tipi di anelli vascolari, classificabili come completi o incompleti (3). Il doppio arco aortico, presente nel caso descritto, è di tipo completo, in quanto l'aorta ascendente si biforca in due rami, destro e sinistro, che circondano trachea ed esofago

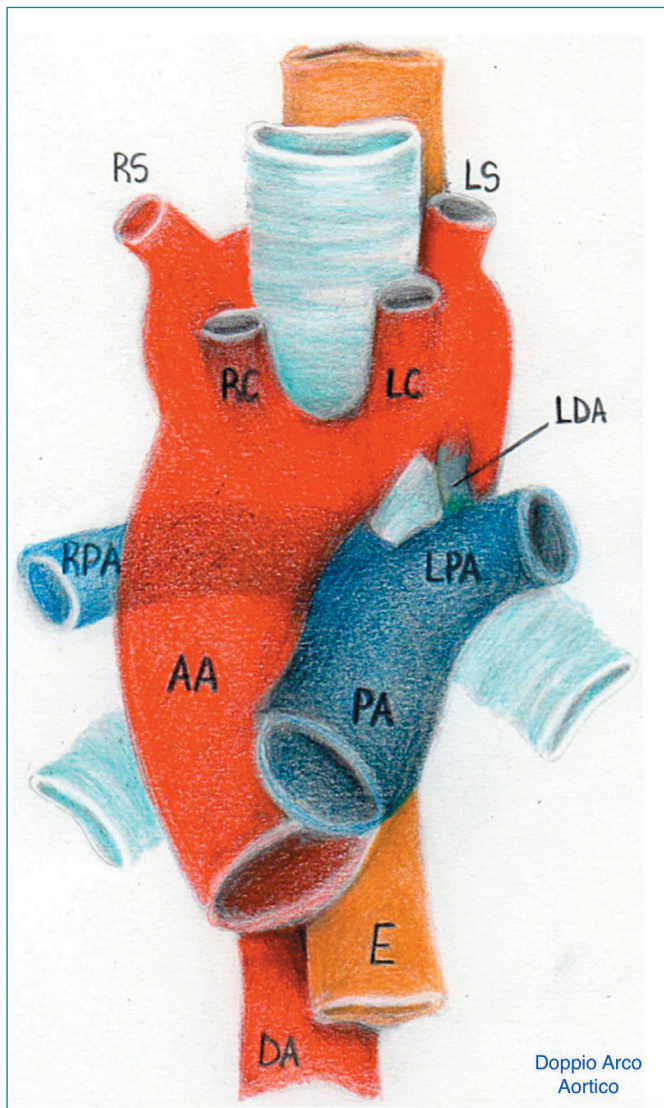


Fig. 3: Doppio Arco Aortico. AA: Aorta Ascendente; PA: Arteria Polmonare; E: esofago; RPA: Arteria Polmonare Destra; LPA: Arteria Polmonare Sinistra; RS: Arteria Succlavia Destra; RC: Arteria Carotide Destra; LS: Arteria Succlavia Sinistra; DA: Aorta Discendente; LDA: Dotto Arterioso Sinistro. Modificato da (3).

è ben standardizzata, i risultati a lungo termine non sono sempre ben descritti. In un lavoro retrospettivo condotto su 81 bambini affetti da doppio arco aortico, una stenosi tracheale post-operatoria veniva documentata nel 14% e una tracheomalacia nel 7% dei casi trattati (8). Tali risultati sono stati sostanzialmente confermati da un recente lavoro retrospettivo condotto su 132 bambini sottoposti a correzione chirurgica di un anello vascolare completo, in cui una tracheomalacia pre-operatoria era evidenziata in circa il 20% dei casi e una tracheomalacia residua nel 12% (11). Infine, una recente valutazione retrospettiva di 62 malformazioni vascolari, di cui il 53% costituite da doppio arco aortico, documenta che tale malformazione e la necessità di ventilazione preoperatoria rappresentano un elevato fattore di rischio per persistenza di sintomatologia respiratoria, sebbene a distanza di 6 mesi dall'intervento il 77% dei pazienti operati sia asintomatico (12).

che, da lieve stridore inspiratorio, assente nei periodi di benessere. La disfagia, invece, era presente dai primi mesi di vita, ma era stata sottostimata e riferita solo al momento della comunicazione del sospetto diagnostico. Tale sintomo, solitamente associato a manifestazioni respiratorie, può presentarsi isolatamente nel 5-15% dei casi, e tende solitamente a peggiorare con l'introduzione dei cibi solidi. La presenza di disfagia, episodi di vomito o rigurgito corrobora il sospetto clinico di malformazione vascolare ed è quindi importante indagarne la presenza (3, 6). La presenza di un inequivocabile *plateau* espiratorio alla curva flusso-volume, correlato alla limitazione del flusso espiratorio e non reversibile farmacologicamente, ha correttamente indirizzato alla diagnosi, che è stata poi confermata dalla angio-TC, *gold standard* diagnostico (6, 10). La angio-TC è, infatti, in grado di fornire le migliori informazioni riguardanti l'anatomia dell'anello vascolare e le relazioni con le strutture anatomiche adiacenti ed è l'esame di scelta al fine di ottimizzare il successivo iter operativo chirurgico. A completamento diagnostico sono consigliabili la radiografia con il solfato di bario per lo studio dell'esofago e l'ecocardiografia per escludere altre malformazioni concomitanti. È inoltre consigliata una broncoscopia pre-operatoria per valutare il grado di tracheomalacia e stimare la possibilità di persistenza e severità di tale condizione nel post-operatorio (6). L'approccio chirurgico correttivo è mandatorio per i pazienti sintomatici, tuttavia, mentre la gestione chirurgica di tali malformazioni,

CONCLUSIONI

Gli anelli vascolari costituiscono una patologia rara, con una presentazione clinica variabile in termini di tipo e severità dei sintomi. Il caso clinico presentato sottolinea come sia importante mantenere alto il sospetto anche nei casi paucisintomatici, con lo scopo di diagnosticare la malformazione precocemente e sottoporla quanto prima a correzione chirurgica. Il *gold-standard* diagnostico è rappresentato dall'angio-TC, ma la spirometria, esame economico, facilmente disponibile e di agevole esecuzione anche in età pediatrica riveste un ruolo importante sia nella fase diagnostica sia nel *follow-up* post-operatorio.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Yoshimura N, Fukahara K, Yamashita A, et al. *Congenital vascular ring*. Surg Today. 2020 Oct; 50(10):1151-1158.
- (2) Kir M, Saylam SG, Karadas U, et al. *Vascular rings: presentation, imaging strategies, treatment, and outcome*. Pediatr Cardiol. 2012 Apr; 33(4):607-17.
- (3) Licari A, Manca E, Rispoli GA, et al. *Congenital vascular rings: a clinical challenge for the pediatrician*. Pediatr Pulmonol. 2015 May; 50(5):511-24.
- (4) Sang CJ, Hebson C. *Noisy Breathing in an Infant: a Case Report*. Cureus. 2021 Jan; 30;13(1):e13015.
- (5) Kusak B, Cichočka-Jarosz E, Jeynak-Wasowicz U, et al. *Pulmonary function tests leading to the diagnosis of vascular malformations in school-aged children*. Adv Respir Med. 2017; 85(5):253-257.
- (6) Baker C, Mongé MC, Popescu A, et al. *Vascular rings*. Semin Pediatr Sug. 2016 Jun; 25(3):165-75.
- (7) Uchida D. *Late presentation of double aortic arch in school-age children presumed to have asthma: the benefits of spirometry and examination of the flow-volume curve*. Respir Care. 2009 Oct; 54(10):1402-4.
- (8) Alsenaidi K, Gurofsky R, Karamlou T, et al. *Management and outcomes of double aortic arch in 81 patients*. Pediatrics 2006 Nov; 118(5):e1336-41.
- (9) Calabrese C, Corcione N, Di Spirito V, et al. *Recurrent respiratory infections caused by a double aortic arch: The diagnostic role of spirometry*. Respir Med Case Rep. 2013 Mar, 5;8:47-50.
- (10) Hughes J. *Pulmonary function: the basics*. Medicine. 2008; 36(3):142-150.
- (11) Naimo PS, Fricke TA, Donald JS, et al. *Long-term outcomes of complete vascular ring division in children: a 36-year experience from a single institution*. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017 Feb 1; 24(2):234-239.
- (12) François K, Panzer J, De Groote K, et al. *Early and late outcomes after surgical management of congenital vascular rings*. Eur J Pediatr. 2017 Mar; 176(3):371-377.

Un raro caso di Pneumotorace Spontaneo

A rare case of spontaneous pneumothorax

Alessandra Pisani¹, Francesco Carella², Mariateresa De Sario¹, Lucia Grazia Tricarico¹, Doriana Amato², Antonella Strippoli², Valentina Tranchino², Fabio Cardinale²

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

² 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 α_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 (SaO₂ 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

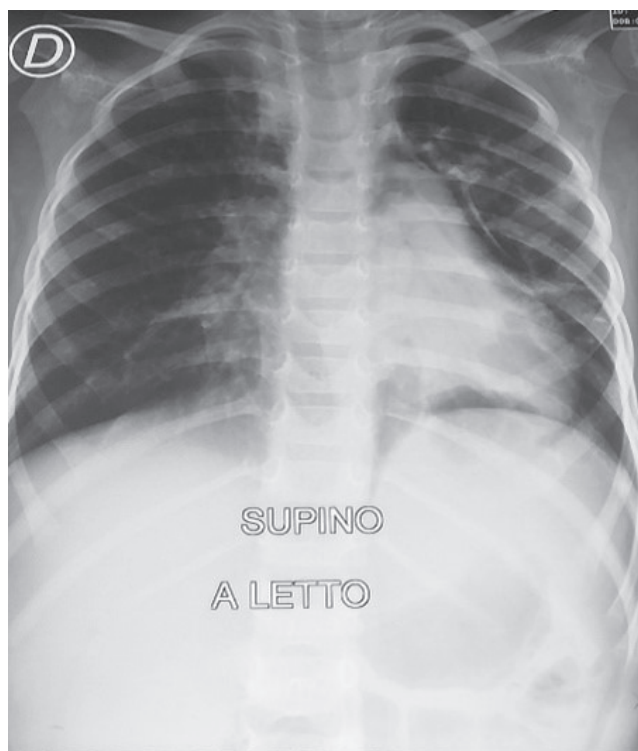


Fig. 1: RX torace all'ingresso. Pneumotorace sinistro. Diffusi disomogenei opacamenti del lobo inferiore sinistro, parailare e del lobo medio. Pneumomediastino anteriore superiore, diffuso enfisema sottocutaneo.

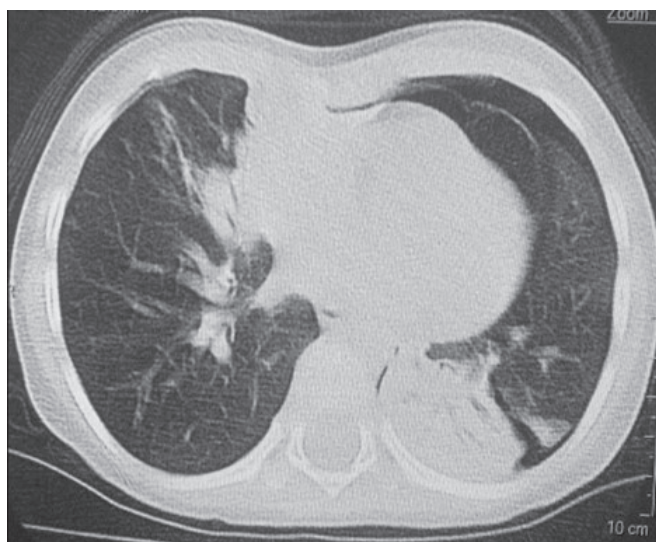


Fig. 2: TC torace all'ingresso. Falda di pneumotorace che circonda il polmone di sinistra in sede basale, anteriore e apicale; scollato anche il foglietto pleurico scissurale. Pneumomediastino in sede superiore. Area di consolidazione parenchimale a carico del lobo inferiore di sinistra e del lobo medio 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, SaO₂ 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 (FiO₂ 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 α 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 α_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	COL1A2 (collagene tipo I)
4. VASCOLARE	AD	COL3A1 (collagene tipo III). Rara COL1A1
5. IPERMOBILE	AD	sconosciute
6. ARTROCALASICO	AD	COL1A1, COL1A2
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"> 1. Gravi problemi cardiaco-valvolari progressivi (valvola aortica, mitrale) 2. Iperestensibilità cutanea, cicatrici atrofiche, cute sottile 3. Ipermobilità articolare 	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"> 1. Lussazione bilaterale congenita delle anche 2. Ipermobilità articolare con multiple lussazioni/sublussazioni 3. Iperestensibilità cutanea 	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"> 1. Storia familiare di SED con variante causativa genetica documentata 2. Rottura arteriosa in giovane età 3. Perforazione intestinale spontanea 4. Rottura uterina in corso di 3° trimestre di gravidanza 5. Fistola cavernosa del seno carotideo 	Ematomi spontanei Cute traslucida e sottile con reticolo venoso evidente <i>Facies</i> tipica <u>Pneumotorace spontaneo/emo-</u> <u>torace</u> 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
- (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.

Bronchiectasie non correlate alla Fibrosi Cistica (FC)

Laura Petrarca^{1,2}, Greta Di Mattia¹, Luigi Matera¹, Enrica Mancino¹ e Fabio Midulla¹

¹ Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

² Dipartimento di medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma

Corrispondenza: Fabio Midulla **e-mail:** midulla@uniroma1.it

Riassunto: Le bronchiectasie sono una condizione patologica cronica caratterizzata da ispessimento delle pareti associata a dilatazione dei bronchi causate da infiammazione e infezioni persistenti a carico delle vie aeree. L'incidenza delle bronchiectasie non legate alla fibrosi cistica è in aumento e varia tra 4/100.000 nei bambini e 52/100.000 negli adulti. Diverse condizioni patologiche sono associate alle bronchiectasie, come le immunodeficienze, l'inalazione polmonare cronica, le malformazioni polmonari congenite e le malattie autoimmuni, tuttavia circa il 17-40% dei casi sono considerati idiopatici. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) del torace è il *gold standard* per la diagnosi. L'algoritmo diagnostico include, oltre alla esclusione della fibrosi cistica attraverso il test del sudore, lo screening immunologico e della discinesia ciliare primaria (DCP).

La DCP è una patologia rara ed eterogenea, generalmente ereditata con modalità autosomica recessiva, caratterizzata da un difetto nella struttura e nella funzione delle ciglia, che portano ad una inefficace clearance muco-ciliare. Storicamente la diagnosi si basa sulla microscopia elettronica a trasmissione (TEM), tuttavia le nuove conoscenze nell'ambito genetico hanno permesso la scoperta di oltre 30 geni che codificano per le proteine coinvolte nell'assemblaggio, struttura o funzione delle ciglia. Nonostante ciò, in circa la metà dei pazienti che ricevono una diagnosi di DCP non è possibile identificare la mutazione responsabile della malattia.

È importante che la diagnosi venga effettuata nei centri specializzati e che il trattamento ed il *follow-up* prevedano un approccio multidisciplinare.

Parole chiave: discinesia ciliare primitiva (DCP), TC del torace ad alta risoluzione (HRTC), microscopia elettronica a trasmissione (TEM).

Summary: Bronchiectasis are a long term respiratory condition characterized by thickened and widened bronchi due to inflammation and persistent airway infection. The incidence of Non-Cystic Fibrosis (CF) bronchiectasis is increasing and varies between 4/100.000 in children and 52/100.000 in adults.

Several conditions are associated with bronchiectasis, such as immunodeficiency, recurrent pulmonary aspiration, congenital structural lung malformation and autoimmune diseases, however approximately between 17 and 40% of cases are considered idiopathic. High resolution computed tomography (HRCT) scan is the gold standard for the diagnosis. The differential diagnostic algorithm includes the sweat test, the screening for immune function and the screening for primary ciliary dyskinesia (PCD).

PCD is a rare, phenotypically heterogeneous disorder, generally autosomal recessive inherited, characterized by a defect in ciliary structure and function with an inefficacy muco-ciliary clearance that results in sinopulmonary symptoms. Historically the diagnosis has been based on the typical alteration at the ciliary transmission electron microscopy analysis (TEM), however the recent advances in the genetic field allowed the discovery of more than 30 genes that encode proteins that are involved in ciliary assembly, structure or function. Despite the huge improvement in the genetic techniques and knowledge, almost half patients that are diagnosed with PCD are still orphans of the identification of the gene responsible for the defect.

Diagnosis should be performed in specialized centers and the treatment and the follow-up need a multidisciplinary approach.

Keywords: primary ciliary dyskinesia (PCD), cystic fibrosis (CF), transmission electron microscopy (TEM).

INTRODUZIONE

Le bronchiectasie sono una condizione patologica cronica caratterizzata da ispessimento delle pareti associata a dilatazione dei bronchi causate da infiammazione e infezioni persistenti a carico delle vie aeree. In letteratura le bronchiectasie vengono suddivise in due grandi categorie: quelle legate alla fibrosi cistica (FC) e le bronchiectasie non-FC correlate (NCFB).

L'incidenza delle NCFB è in aumento e varia tra 4/100.000 nei bambini e 52/100.000 negli adulti (1).

La diagnosi di NCFB dovrebbe essere sempre presa in considerazione in un bambino con una tosse produttiva cronica che dura più di 8 settimane o se sono presenti crepitii persistenti all'auscultazione del torace. La HRCT del torace è il *gold standard* per la diagnosi, e l'algoritmo diagnostico include oltre alla esclusione della fibrosi cistica con il test del sudore, lo *screening* immunologico e della discinesia ciliare primaria (DCP) (2).

In base alla localizzazione evidenziata alla HRCT, le bronchiectasie possono essere classificate come diffuse o localizzate. Le forme diffuse sono suggestive di un problema sistemico sottostante, mentre le forme localizzate sono spesso legate a condizioni locali, come ad esempio la presenza di un corpo estraneo intra-luminale o di una compressione bronchiale estrinseca. Diverse condizioni patologiche sono associate alle bronchiectasie, come immunodeficienze, inalazione polmonare cronica, malformazioni polmonari congenite e malattie autoimmuni. Tuttavia, distinguiamo forme idiopatiche nella percentuale di casi compresa tra il 17 e il 40% (3). Sembra che lo sviluppo delle bronchiectasie sia un processo bifasico: inizialmente agisce un insulto acuto a cui fa seguito una risposta infiammatoria persistente. I criteri di Reid identificano tre tipi di bronchiectasie: cilindrica con dilatazione tubulare del bronco, varicosa con dentellatura focale e cistica a forma sacculare (4).

DISCINESIA CILIARE PRIMITIVA

Tra le cause di NCFB, riconosciamo la DCP un disordine genetico caratterizzato da un'alterazione della funzione delle ciglia mobili che comportano una alterata *clearance* muco-ciliare con conseguenti infezioni ricorrenti a carico delle vie aeree, dei seni paranasali e dell'orecchio medio.

Epidemiologia

La frequenza della DCP è tra 1/12.000 e 1/20.000 nati vivi e la sua prevalenza nei bambini con infezioni respiratorie ricorrenti è del 5%. Dal punto di vista clinico, circa la metà dei pazienti ha il *situs inversus viscerum*, come conseguenza dell'alterazione dei movimenti delle ciglia durante embriogenesi.

Patogenesi

Le ciglia mobili sono strutture che si trovano sulla superficie delle cellule e sono essenziali per la *clearance* muco-ciliare, per il trasporto dei fluidi e giocano anche un ruolo nella riproduzione sessuale. Sono abbondanti nel tratto respiratorio superiore (incluso naso, seni paranasali e tube di Eustachio) ed inferiore (albero tracheo-bronchiale) così come nell'ependima cerebrale e nelle tube di Falloppio. La coda degli spermatozoi è strutturalmente simile alle ciglia motorie (5).

Le ciglia mobili sono delle strutture complesse composte da centinaia di proteine. Dal punto di vista strutturale sono costituite da una impalcatura di nove doppiette di microtubuli che circondano una doppietta centrale e va a formare la caratteristica disposizione 9+2 visibile alla microscopia elettronica.

Il corpo basale è una struttura specializzata alla base del *cilium* che ancora il *cilium* nella membrana cellulare apicale, orientando così la direzione del battito ciliare e giocando un ruolo fondamentale nell'assemblaggio e nel trasporto delle proteine nel *cilium*.

Da ogni doppietta di microtubuli si diramano i braccetti di dineina esterni e interni, che contengono ATPasi e funzionano come "motori" per le ciglia in grado di generare una forza che si traduce in un movimento di flessione del *cilium*.

Una cellula epiteliale delle vie aeree ha fisiologicamente circa 200 ciglia mobili che sono orientate nella stessa direzione che si muovono all'unisono ad una frequenza costante che varia tra 8-20Hz.

Un sottotipo di ciglia mobili, noto come ciglia nodali, appare transitoriamente durante le fasi iniziali dello sviluppo embrionale. Le ciglia nodali sono ciglia solitarie mobili, con una disposi-

zione “9 + 0”. Poiché queste ciglia mancano della doppietta centrale, hanno un movimento rotatorio che genera un movimento verso sinistra del fluido sulla superficie del nodo embrionale. Questo movimento è percepito dalle ciglia sensoriali immobili e si pensa che sia responsabile della determinazione della lateralità del corpo (7). Nella DCP associata a ciglia nodali immobili, l’orientamento sinistra-destra diventa casuale, con conseguenti difetti di lateralità come il *situs inversus totalis*, il *situs ambiguus* e le sindromi da eterotassia.

La DCP viene ereditata nella maggior parte dei casi in modo autosomico recessivo, più raramente come malattia *X-linked*. Teoricamente anche una singola mutazione in qualsiasi proteina coinvolta nell’assemblaggio, nella struttura o nella funzione ciliare potrebbe causare la malattia. Ad oggi più di 30 geni diversi sono stati correlati alla DCP, che correlano con l’alterazione ultrastrutturale visibile alla microscopia elettronica (Figura 1).

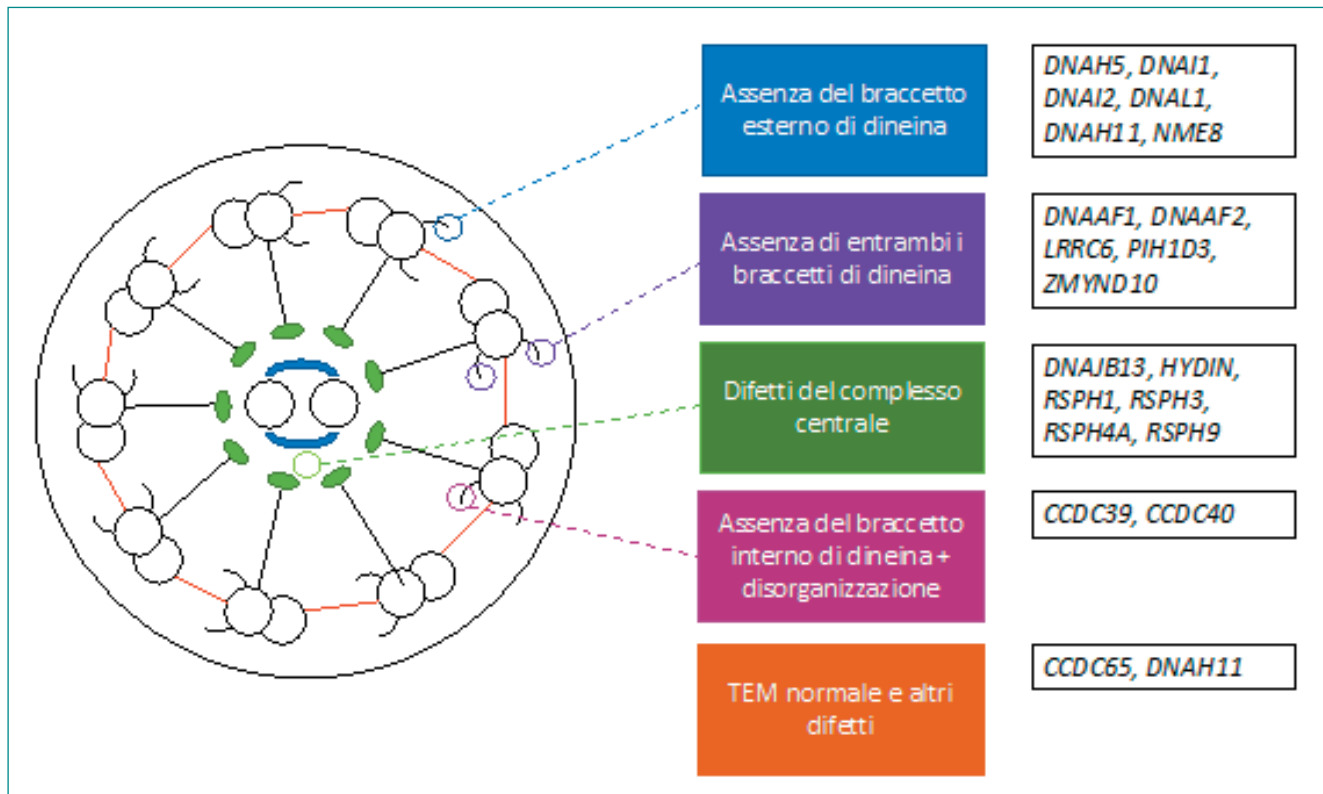


Fig. 1: Correlazione tra geni coinvolti nella patogenesi della DCP e alterazione ultrastrutturale visibile alla microscopia elettronica.

Clinica

Dal punto di vista clinico, i sintomi della DCP possono coinvolgere le vie aeree inferiori e superiori con conseguente distress respiratorio neonatale, tosse cronica, pneumopatia cronica ostruttiva fino allo sviluppo di bronchiectasie, rinite mucopurulenta cronica, pansinusite e otite media cronica. Inoltre i pazienti con DCP possono presentare difetti di lateralità (che includono destrocardia, eterotassia, malrotazioni intestinali) infertilità negli uomini e ridotta fertilità nelle donne, cardiopatia congenita e idrocefalo.

Negli ultimi anni si è cercato di migliorare le procedure che permettono di porre diagnosi di DCP e questo ha permesso di identificare nuove varianti patogenetiche nei geni coinvolti, responsabili delle correlazioni genotipo-fenotipo della malattia. In particolare, è stato descritto che i pazienti con assenza del braccio interno di dineina (IDA) associata ad anomalie dell’apparato centrale e disorganizzazione dei microtubuli, più frequentemente dovute a mutazioni dei geni *CCDC39* e *CCDC40* (8) presentano parametri di crescita e indici spirometrici peggiori rispetto a quelli con difetti isolati del braccio esterno di dineina (ODA).

Diagnosi

Le attuali linee guida della European Respiratory Society (ERS) per la diagnosi di DCP (5) suggeriscono fortemente lo *screening* della malattia nei neonati con un quadro clinico suggestivo di alterazione ciliare, o nei casi di familiarità associata a quadro clinico correlata a DCP.

Un recente articolo di Leigh et al. (9) ha suggerito l'evidenza di quattro criteri costituiti da altrettanti quadri clinici potenzialmente predittivi di DCP:

1. distress respiratorio neonatale inspiegabile;
2. insorgenza precoce di tosse umida durante tutto l'anno;
3. insorgenza precoce di congestione nasale durante tutto l'anno;
4. difetti di lateralità.

La presenza concomitante dei quattro criteri fornisce una capacità di predire la diagnosi con bassa sensibilità (21%), e specificità molto alta (99%). Quando sono presenti solo 2/4 criteri, la capacità diagnostica di questa metodica ha una sensibilità dell'80% specificità del 72%.

Uno strumento utile per stabilire se sottoporre un paziente allo *screening* della DCP è il PICADAR (PrImary CiliAry DyskinesIA Rule) che si applica ai pazienti con tosse umida persistente e valuta la presenza di sette parametri predittivi: nascita a termine, disturbi respiratori neonatali, ricovero in terapia intensiva neonatale, rinite cronica, coinvolgimento dell'orecchio medio, *situs inversus* e difetti cardiaci congeniti. La sensibilità e la specificità dello strumento sono risultati 0,90 e 0,75 rispettivamente per un *cut-off* di 5 punti (10).

Una volta stabilito chi è utile sottoporre allo *screening* della DCP le linee guida ERS raccomandano la misurazione dell'ossido nitrico nasale (nNO) come test iniziale nei bambini di età superiore ai sei anni, utilizzando un analizzatore a chemiluminescenza con la tecnica di chiusura del velo palatino. Nei bambini di età inferiore ai sei anni, la misurazione di nNO attraverso la tecnica di respirazione a volume corrente sembra essere meno attendibile (11). I pazienti con una storia clinica fortemente suggestiva di malattia dovrebbero essere sottoposti comunque ad ulteriori test, anche in caso di valore di nNO normale.

L'analisi video microscopica ad alta velocità (HSVA), è un test diagnostico per DCP, dotato di una buona accuratezza, soprattutto quando eseguito da un osservatore esperto in concomitanza alla valutazione del *pattern* di battito ciliare (12). Tuttavia, la HSVA non permette di escludere la DCP in caso di normalità dell'esame.

L'analisi dell'ultrastruttura ciliare attraverso la microscopia elettronica a trasmissione (TEM) è un test altamente specifico, utile a confermare una diagnosi di DCP grazie all'elevato valore predittivo positivo della metodica (13). Tuttavia, una TEM negativa per DCP non permette di escluderne la diagnosi, dato che alcuni pazienti con DCP possono presentare un'ultrastruttura ciliare apparentemente normale.

Nei casi con diagnosi confermata o fortemente suggestiva di DCP, è possibile identificare il difetto genetico nel 50-75% dei casi. La genotipizzazione è utile quando la conferma della diagnosi appare difficoltosa con altre metodiche. Il rilevamento di mutazioni bi-alleliche che causano la malattia nella DCP autosomica recessiva o di mutazioni a carico del cromosoma X nella DCP *X-linked* è altamente specifico per la diagnosi.

Le principali linee guida sulla diagnosi di DCP sono state fornite dall'ERS e dalla American Thoracic Association (ATS) (14).

L'ERS suggerisce un approccio in tre fasi:

1. nNO e HSVA;
2. TEM e coltura cellulare ed eventualmente ripetere HSVA;
3. test genetico.

Invece, secondo le linee guida dell'ATS in presenza di bassi livelli di nNO e di almeno 2 su 4 dei criteri clinici riportati da Leigh la diagnosi di DCP è confermata, a condizione che la diagnosi di

fibrosi cistica sia esclusa. Se il valore di nNO è normale, in presenza di un alto sospetto clinico, si dovrebbe eseguire un test genetico, e se non è conclusivo, si dovrebbe fare la TEM.

Terapia e follow-up

Le recenti linee guida pubblicate dall'ERS nel 2021 individuano come obiettivi del trattamento delle NCFB in età pediatrica il controllo dei sintomi e la riduzione delle riacutizzazioni al fine di prevenire i danni polmonari e mantenere la funzione polmonare, migliorando la qualità della vita (15).

L'uso di azitromicina a lungo termine ha dimostrato la capacità di ridurre il numero di riacutizzazioni e il declino del valore spirometrico di volume espiratorio forzato al primo secondo (FEV₁) migliorando la qualità della vita. Tuttavia l'uso di azitromicina orale a lungo termine ha come possibile effetto avverso la comparsa di forme di resistenza agli antibiotici.

Nei casi di pazienti con colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa*, gli antibiotici somministrati per via inalatoria a lungo termine si sono dimostrati efficaci per nell'eradicazione, tuttavia nei casi in cui si verifica una persistenza del germe, oppure in caso di riacutizzazione acuta è preferibile utilizzare la ciprofloxacina per via endovenosa.

La gestione a lungo termine dei pazienti con DCP e con NCFB prevede l'ausilio della fisioterapia con cadenza regolare che deve essere adattata alle caratteristiche e all'età del paziente. Le tecniche di fisioterapia includono la fisioterapia posizionale (con percussione), il drenaggio autogeno e l'utilizzo di strumenti quali la PEP mask per la mobilizzazione delle secrezioni, oltre all'esercizio fisico.

Il *follow-up* dovrebbe prendere in considerazione una valutazione clinica ogni 3-6 mesi con saturimetria puntuale ed eventuali prove di funzionalità respiratoria. L'esecuzione dell'espettorato dovrebbe essere prevista di routine ogni 6 mesi, più spesso in caso di riacutizzazioni frequenti. L'esecuzione della TC andrebbe riservata ai casi in cui sono presenti riacutizzazioni frequenti o per documentare una eventuale regressione delle bronchiectasie.

CONCLUSIONI

In conclusione, le infezioni e le immunodeficienze sono le cause più comuni di NCFB, che tuttavia vengono considerate idiopatiche nel 17-40% dei casi.

Seppur rara, la DCP dovrebbe essere sospettata nei pazienti con una sintomatologia persistente a carico delle alte e basse vie aeree, che insorge fin dai primi mesi di vita.

La diagnosi dovrebbe essere eseguita in centri specializzati e il trattamento e il *follow-up* richiedono un approccio multidisciplinare.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Quint JK, Millett ER, Joshi M, et al. *Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study*. Eur Respir J. 2016;47:186-93.
- (2) Al Subie H, Fitzgerald DA. *Non-cystic fibrosis bronchiectasis*. J Paediatr Child Health. 2012;48:382-8.
- (3) Brower KS, Del Vecchio MT, Aronoff SC. *The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: a systematic review of 989 subjects*. BMC Pediatr. 2014;14:4.
- (4) Reid LM. *Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis*. Thorax 1950;5:233-247.
- (5) Leigh MW, Horani A, Kinghorn B, et al. *Primary Ciliary Dyskinesia (PCD): A genetic disorder of motile cilia*. Transl Sci Rare Dis. 2019;4(1-2):51-75.
- (6) Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia*. Eur Respir J. 2017;49:1601090.
- (7) Watanabe D, Saijoh Y, Nonaka S, et al. *The left-right determinant Inversin is a component of node monocilia and other 9+0 cilia*. Development. 2003;130:1725-34.

- (8) Davis SD, Rosenfeld M, Lee HS, et al. *Primary Ciliary Dyskinesia: Longitudinal Study of Lung Disease by Ultrastructure Defect and Genotype*. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199:190-198.
- (9) Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, et al. *Clinical Features and Associated Likelihood of Primary Ciliary Dyskinesia in Children and Adolescents*. Ann Am Thorac Soc. 2016;13:1305-13.
- (10) Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, et al. *PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia*. Eur Respir J. 2016;47:1103-12.
- (11) Shapiro AJ, Dell SD, Gaston B, et al. *Nasal Nitric Oxide Measurement in Primary Ciliary Dyskinesia. A Technical Paper on Standardized Testing Protocols*. Ann Am Thorac Soc. 2020;17:e1-e12.
- (12) Rubbo B, Shoemark A, Jackson CL, et al. *Accuracy of High-Speed Video Analysis to Diagnose Primary Ciliary Dyskinesia*. Chest. 2019; 155: 1008-1017.
- (13) Shoemark A, Boon M, Brochhausen C, et al. *International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria)*. Eur Respir J.;55:1900725.
- (14) Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, et al. *Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline*. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197:e24-e39.
- (15) Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, et al. *Task Force report: European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis*. European Respiratory Journal 2021; in press.

Approfondimenti della letteratura su Interstiziopatie Polmonari in Pediatria

Interstitial Lung Disease in children: highlights of the literature

Grazia Fenu¹, Franco Curci², Deborah Snijders³, Enrico Lombardi¹

¹ *Struttura Autonoma Semplice di Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico “Anna Meyer”, Firenze*

² *Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze*

³ *COST Action (CA 16125) ENTeR-chILD Chair, Pediatra libera scelta ULSS2, Ponte di Piave, Treviso*

Corrispondenza: Grazia Fenu **e-mail:** grazia.fenu@meyer.it

Riassunto: Le malattie interstiziali polmonari nei bambini rappresentano un ampio gruppo di malattie respiratorie eterogenee dal punto di vista classificatorio, clinico e diagnostico. Sono malattie rare, spesso caratterizzate da un andamento cronico, associate ad alta mortalità, e contraddistinte dalla presenza di infiltrati diffusi all'*imaging* polmonare che peggiorano gli scambi alveolo-capillari con compromissione della funzionalità polmonare. L'*imaging* polmonare pertanto è un importante strumento diagnostico. La broncoscopia associata a broncolavaggio alveolare (BAL) può essere molto utile soprattutto per la diagnosi differenziale. La biopsia polmonare può confermare la diagnosi. Il trattamento è soprattutto a base di corticosteroidi ed immunosoppressori.

Parole chiave: malattie interstiziali polmonari, bambini, malattie rare.

Summary: Interstitial lung diseases in children represent a large group of respiratory diseases heterogeneous both from a classification, clinical and diagnostic point of view. They are rare diseases, mostly with a chronic course and associated with high mortality, characterized by the presence of diffuse infiltrates in lung imaging that worsen alveolar-capillary exchanges with impairment of lung function. Lung imaging is therefore an important diagnostic tool, bronchoscopy with alveolar bronchial wash fluid (BAL) can be useful in most cases, especially for differential diagnosis, and lung biopsy can be crucial for diagnosis. Treatment is mainly based on corticosteroids and immunosuppressive molecules.

Keywords: interstitial lung diseases, children, rare diseases.

INTRODUZIONE

Le interstiziopatie polmonari comprendono un ampio ed eterogeneo gruppo di più di duecento disordini accomunati da rimodellamento dell'interstizio e delle vie aeree distali, con conseguente alterazione degli scambi gassosi (1). Tuttavia, in età pediatrica il termine “interstiziopatia” può risultare fuorviante, in quanto alcune delle entità cliniche comprese in questo gruppo non riconoscono nell'interstizio l'insulto patogenetico primario. Per questo motivo, la letteratura utilizza in maniera interscambiabile i termini di “malattia diffusa polmonare” (DLD, Diffuse Lung Disease), “malattia diffusa parenchimale polmonare” (DPLD, Diffuse Parenchymal Lung Disease) e di “malattia interstiziale polmonare dell'infanzia” (chILD, childhood Interstitial Lung Disease) (2).

Si tratta di un gruppo di patologie rare, la cui prevalenza è probabilmente sottostimata per la carenza di definizioni standardizzate e per l'eterogeneità delle popolazioni di pazienti studiati. Essa risulta variabile da 1,5 per milione di bambini in Australia (3) a 3,6 per milione in Regno Unito e Irlanda (4). È riportata un'incidenza di 1,32 nuovi casi l'anno ogni 100.000 bambini in Germania (5). Morbidità e mortalità sono ampiamente variabili a seconda dell'interstiziopatia che si prende in esame. L'iperplasia a cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI), per esempio, tipicamente migliora con l'età, a differenza invece delle forme da mutazione del gene ABCA3 (il cui prodotto è coinvolto nella produzione di surfattante), che sono gravate da elevata morbidità e mortalità (6).

CLASSIFICAZIONE

L'ampia eterogeneità delle interstiziopatie polmonari in età pediatrica ne ha resa difficoltosa la classificazione. Inizialmente si è utilizzata la classificazione delle interstiziopatie degli adulti, basata principalmente su criteri istologici, poi progressivamente, utilizzando un approccio multidisciplinare, si è tenuto conto delle manifestazioni cliniche, patologiche o radiografiche comuni. Recentemente l'età del paziente è stata riconosciuta come fattore chiave, come anche i processi di sviluppo e maturazione polmonare (7). È ragionevole ipotizzare che la patogenesi del danno polmonare nel bambino sia influenzata dalla peculiare condizione di crescita e sviluppo in cui i tessuti si trovano. Inoltre, non solo non tutte le forme di pneumopatia interstiziale dell'età pediatrica evolvono verso la fibrosi, ma si è anche osservato che quest'ultima nel bambino assume caratteristiche diverse rispetto all'adulto. In particolare, non si evidenzia la presenza di foci fibroblastici e, a differenza dell'adulto, non è ad oggi accettata l'esistenza di un fenotipo con "fibrosi progressiva", in cui la fibrosi si automantiene e progredisce indipendentemente dall'insulto iniziale (6). Pertanto il "chILD research cooperative group" e "l'European (EU)-chILD collaboration network" hanno individuato 2 gruppi distinti per fasce d'età: disordini più comuni nella prima infanzia (<2 anni) e disordini non specifici della prima infanzia (8). Le interstiziopatie specifiche della prima infanzia includono l'iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI), la glicogenosi interstiziale polmonare (PIG) ed i disordini legati allo sviluppo (9, 10, 11, 12). Le altre interstiziopatie pediatriche possono essere raggruppate in: quelle secondarie all'esposizione e agli insulti ambientali, quelle secondarie alle malattie sistemiche ed immunitarie, e quelle dovute ad un'alterazione primaria del parenchima polmonare come le patologie del surfattante. Nell'ambito di ciascuno di questi due gruppi, sono poi distinte ulteriori categorie, in base a criteri clinici, genetici o patologici (Tabella 1).

Tab. 1: Classificazione clinico-patologica delle Interstiziopatie Polmonari in età pediatrica. Anti-GBM: anti.membrana basale glomerulare. COPA: COatomer-associated Protein α .

Disordini specifici della prima infanzia (sotto i 2 anni)	
Categoria	Entità specifica
Specifiche condizioni ad eziologia poco nota	<ul style="list-style-type: none"> · Iperplasia a cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI) · Glicogenosi Polmonare Interstiziale (PIG)
Disordini diffusi dello sviluppo	<ul style="list-style-type: none"> · Disgenesia acinare/alveolare · Displasia congenita alveolare · Displasia capillare alveolare con disallineamento delle vene polmonari (ACD-MPV) · Disordini della Filamina A
Anomalie della crescita polmonare	<ul style="list-style-type: none"> · Ipoplasia polmonare, es. dovuta all'oligoidramnios, ernia diaframmatica congenita, masse toraciche · Malattia cronica polmonare neonatale (broncodisplasia polmonare) dovuta alla prematurità · Associate ad anomalie cromosomiche (es. Trisomia 21) · Associate a malattie cardiache congenite
Disordini non specifici della prima infanzia	
Patologie del surfattante	<ul style="list-style-type: none"> · SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2-1/TFF1, Intolleranza alle proteine con lisinuria, Proteinosi alveolare polmonare (mutazioni del CSF2RA e CSF2RB), altre mutazioni genetiche

Disordini del soggetto immunocompetente	<ul style="list-style-type: none"> · Processi infettivi/postinfettivi, alterazioni croniche delle vie aeree-polmoniti organizzate · Secondarie all'esposizione/insulti ambientali: Polmoniti da ipersensibilità o da inalazione di sostanze tossiche · Sindromi da aspirazione · Polmoniti eosinofile · Polmoni interstiziali acute · Polmoniti interstiziali non specifiche (NSIP) · Emosiderosi polmonare idiopatica
Disordini del soggetto immunocompromesso	<ul style="list-style-type: none"> · Infezioni opportunistiche · Associati ad interventi terapeutici (chemioterapia, radioterapia, reazioni a farmaci) · Associati a trapianto o a sindromi di rigetto
Disordini associati a malattie sistemiche	<ul style="list-style-type: none"> · Immunomediati <ul style="list-style-type: none"> - Sindrome di Goodpasture (da anticorpi anti GBM), sindromi vasculitiche polmonari - Manifestazioni polmonari non specifiche (NSIP), Sindromi emorragiche polmonari - Malattie vascolari del collagene, es. Lupus eritematoso sistemico, Dermatomiostite, Sclerosi sistemica - Malattie autoinfiammatorie, es. Vasculopatia dell'infanzia Sting associata (SAVI), Sindrome COPA · Malattie da accumulo (es. Malattia di Niemann-Pick, malattia di Gaucher, Sindrome di Hermansky-Pudlak) · Sarcoidosi · Istiocitosi a cellule di Langerhans · Infiltrati maligni
Disordini vascolari che mascherano le interstiziopatie polmonari	<ul style="list-style-type: none"> · Vasculopatia ipertensiva arteriosa · Vasculopatia congestizia o malattia veno-occlusiva · Disordini linfatici, es. Linfangectasia, Linfangiomatosi · Edema polmonare · Malattia Tromboembolica

CLINICA

L'età e le modalità di presentazione clinica delle interstiziopatie polmonari pediatriche sono ampiamente variabili. Dalla presentazione asintomatica fino alla combinazione di più segni e sintomi (respiratori e non solo), con fasi di riacutizzazione. Subito dopo la nascita, può essere sospettata una malattia polmonare diffusa in un neonato a termine che presenti un quadro di distress respiratorio non altrimenti spiegabile, o in un neonato pretermine con malattia polmonare cronica di entità sproporzionata al grado di prematurità o alle comorbidità. Dopo l'epoca neonatale, le manifestazioni più comuni sono tachipnea (75-93%), ipossiemia, scarsa crescita, tosse secca, respiro sibilante (25%), crepitii, ipertensione polmonare. L'auscultazione è normale in più di un terzo dei casi. Nei primi anni di vita è possibile l'instaurarsi anche di deformità della parete toracica (8). Nei bambini più grandi, intolleranza all'esercizio fisico e *clubbing* digitale possono essere le sole manifestazioni cliniche, con esordio spesso insidioso. Al di sotto dei 2 anni di età, l'American Thoracic Society definisce la "sindrome da interstiziopatia polmonare" (chILD syndrome) quando un bambino, nel quale siano state escluse cause più comuni di pneumopatia diffusa (fibrosi cistica, immunodeficienze primitive o acquisite, cardiopatie congenite, displasia broncopolmonare, infezioni, discinesia ciliare primitiva), presenti almeno tre dei seguenti quattro criteri:

- sintomi respiratori (tosse, dispnea, intolleranza all'esercizio);
- segni respiratori (tachipnea, crepitii, rientramenti, *clubbing* digitale, scarsa crescita, insufficienza respiratoria);
- ipossiemia;
- anomalie diffuse alla radiografia (RX) o alla tomografia computerizzata (TC) del torace.

Tale definizione consente di identificare i bambini meritevoli di ulteriore approfondimento diagnostico.

Oltre che indagare la presenza e la durata dei sintomi (dispnea/tachipnea, tosse, intolleranza all'esercizio fisico, scarsa crescita, respiro sibilante), la raccolta della storia clinica deve escludere condizioni particolari, quali difficoltà di alimentazione che possano determinare danno da inalazione, o esposizione ambientale a polveri organiche o ad uccelli determinanti polmoniti da ipersensibilità, nonché storia di infezioni ricorrenti che possano nascondere quadri di immunodeficit primitivo o acquisito, storia di febbri ricorrenti che può motivare una sottostante malattia sistemica. Dev'essere inoltre indagata la presenza di familiari con interstiziopatia polmonare, anche esordita in età adulta.

L'esame obiettivo mostra reperti aspecifici, quali tachipnea, tosse secca, ipossiemia, rientramenti, crepitii o respiro sibilante all'auscultazione, o talvolta può essere del tutto negativo, soprattutto nei bambini più grandi. La scarsa crescita può essere segno di malattia cronica o avanzata. Alla visita bisogna ricercare anche manifestazioni non respiratorie come dolori articolari, rash cutanei, manifestazioni neurologiche utili per la corretta diagnosi (13).

APPROCCIO DIAGNOSTICO

L'approccio diagnostico a un bambino con sospetta interstiziopatia polmonare dipende da una serie di fattori che condizionano il contesto clinico, quali l'età di esordio, la severità di malattia, la tendenza al miglioramento o, viceversa, all'aggravamento e la rapidità con cui questo si realizza. Quanto alla severità di malattia, essa dipende dalla gravità dei sintomi, dalla presenza di ipossiemia e dall'evidenza ecocardiografica di ipertensione polmonare (1).

Indagini diagnostiche iniziali

- Radiografia del torace: può essere normale, tuttavia nella maggior parte dei casi mostra reperti aspecifici (8).
- Ecocardiografia: consente di escludere la presenza di cardiopatie congenite che potrebbero essere causa di malattia polmonare diffusa. Inoltre, identifica segni di ipertensione polmonare, la cui presenza peggiora la prognosi di malattia (1).
- Esami di laboratorio: a seconda del contesto clinico, sono volti ad indagare anomalie genetiche, immunodeficit primitivi o secondari, presenza di autoanticorpi (es. in caso di emorragia polmonare, proteinosi alveolare, o in presenza di segni di malattia sistemica), esposizione ambientale a sostanze organiche (polmoniti da ipersensibilità). I principali geni da indagare sono coinvolti nella sintesi di surfattante (SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2.1), nel suo catabolismo (CSF2RA, CSF2RB) e nello sviluppo polmonare (Fox F1, FLNA, TBX4, FGFR2) (6).
- Test di funzionalità respiratoria: trovano maggiore utilità nei bambini più grandi. La spirometria mostra generalmente *pattern* restrittivo, con FEV₁ ed FVC ridotti, rapporto FEV₁/FVC normale o elevato e volumi polmonari ridotti. In una minoranza dei casi ci può essere un *pattern* ostruttivo che riflette un coinvolgimento delle vie aeree. La diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) risulta solitamente ridotta e potrebbe essere alterata più precocemente rispetto all'*imaging*. Quando la DLCO risulta elevata, andrebbe sospettata la presenza di emorragia polmonare (8).

TC del torace

Rappresenta un'indagine cardine nell'inquadramento diagnostico di un bambino con sospetta pneumopatia interstiziale e andrebbe sempre eseguita, in quanto consente non solo di identificare la presenza di segni di malattia, ma anche di definirne l'estensione. Inoltre quando è necessaria la biopsia polmonare, consente di identificare i siti di prelievo biptico. Talvolta può essere diagnostica di specifiche condizioni, evitando il ricorso a indagini più invasive, quali biopsia o broncoscopia. È raccomandato che la TC venga svolta in centri con esperienza in radiologia pediatrica e che venga impiegata la minima dose di radiazioni necessaria (8). La

metodica ad alta risoluzione (HRTC) riduce ulteriormente l'esposizione a radiazioni ionizzanti e offre maggiore risoluzione spaziale. Specie nei bambini più piccoli, può essere necessario ricorrere alla metodica di HRTC a ventilazione controllata (CV-HRTC): il bambino sedato viene ventilato in maniera non invasiva, in modo da mantenere una breve apnea a fine inspirazione/ espirazione, durante la quale acquisire immagini minimizzando gli artefatti di movimento. Va tenuto presente che l'impiego di mezzo di contrasto, utile nei casi in cui si voglia studiare il circolo polmonare, può rendere difficile l'identificazione di aree con aspetto a vetro smerigliato che rappresenta il segno radiologico più comune (8). Evidenze meno comuni sono gli ispessimenti settali, le reticolazioni sub-pleuriche, le cisti da trazione, le bronchiectasie ed il *pattern* "a nido d'ape" (13).

Si possono ottenere tre possibili scenari:

- diagnosi di interstiziopatia improbabile, compreso il caso di TC negativa. Va comunque considerato che nelle fasi precoci di malattia la TC può risultare normale.
- TC indicativa di una specifica diagnosi di interstiziopatia. Si tratta di poche condizioni, come l'iperplasia a cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI), la proteinosi alveolare, e la polmonite da ipersensibilità.
- TC positiva per interstiziopatia, ma non indicativa di una diagnosi specifica.

Broncoscopia con BAL

Qualora si vogliano escludere infezioni polmonari o anomalie strutturali delle vie aeree, può essere indicato il ricorso alla broncoscopia. Il liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) prelevato nel corso di tale indagine può essere sottoposto a indagini microbiologiche, colturali e citologiche, consentendo anche di identificare segni di aspirazione o di emorragia. Limite della metodica da tenere in considerazione è che la composizione cellulare del liquido di lavaggio alveolare non corrisponde esattamente a quella dell'interstizio polmonare (1). Tuttavia, vi sono alcune condizioni, come ad esempio le sindromi da emorragia alveolare, la proteinosi alveolare, o l'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans, in cui tale metodica può essere dirimente ai fini diagnostici (8).

Biopsia polmonare

Nonostante la combinazione di indagini non invasive e i progressi in ambito genetico abbiano ridotto il ricorso alla biopsia polmonare, esistono tuttora condizioni in cui tale procedura invasiva risulti necessaria per stabilire una diagnosi precisa. Il *timing* e l'indicazione ad eseguirla vanno stabiliti caso per caso, in base al contesto clinico, ponderando rischi e benefici. Uno studio retrospettivo monocentrico condotto su diciannove bambini nei quali non era stata rilevata una lesione definita alla TC e che sono stati sottoposti a biopsia polmonare nel sospetto di pneumopatia interstiziale, ha mostrato che nel 65% dei casi la diagnosi istologica ha modificato la gestione terapeutica, in particolare ha comportato una modificazione nella posologia degli steroidi. Al contrario, non si è osservata una differenza significativa pre- e post-biopsia per quanto riguarda modalità di ossigenoterapia e impiego di farmaci immunomodulatori e antibiotici, globalmente considerati (14). Pertanto, resta ancora dibattuta l'effettiva utilità della biopsia polmonare, benché essa resti tuttora l'indagine dirimente nel porre diagnosi quando non è stato possibile tramite le indagini non invasive. Inoltre, ottenere una ben definita diagnosi, potrebbe giustificare meglio l'impiego delle terapie empiriche adottate, fornire adeguate risposte alle famiglie del paziente, nonché potenzialmente procurare informazioni utili sui meccanismi patogenetici. La procedura di prelievo biotico polmonare può essere effettuata in toracoscopia video-assistita (VATS), metodica gravata da minore morbilità rispetto alla toracotomia (1, 8).

TRATTAMENTO

A causa della rarità ed eterogeneità delle pneumopatie interstiziali in età pediatrica, ad oggi, non esistono *trials* clinici randomizzati controllati. Attraverso il metodo Delphi, nel 2015, è stato deli-

neato un protocollo europeo di trattamento empirico (8). I farmaci più largamente impiegati sono i corticosteroidi: metilprednisolone per via endovenosa in bolo, durante la fase acuta, alla dose di 10-30 mg/kg/giorno per 3 giorni consecutivi ad intervalli mensili e prednisolone orale alla dose di 1-2 mg/kg/giorno in fase cronica. Quando la malattia è sotto controllo, la dose di metilprednisolone può essere ridotta e l'intervallo tra i cicli può essere allungato. Alcune interstiziopatie però, come ad esempio l'iperplasia a cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI), non presentano una significativa componente infiammatoria e, pertanto, è prevedibile che non mostrino risposta ai corticosteroidi. Come farmaco risparmiatore di steroidi, è impiegata l'idrossiclorochina alla dose di 6-10 mg/kg/giorno. Alcuni reumatologi basano la decisione terapeutica sul riscontro bioptico, preferendo gli steroidi in caso di *pattern* desquamativo/infiammatorio e l'idrossiclorochina se c'è un incremento della quantità di collagene come cambiamento prefibrotico (15). Tuttavia, la scelta terapeutica dipende fortemente dall'esperienza del centro che ha in cura il paziente e non sembra orientata dal *pattern* istopatologico. Nei casi gravi, steroidi ed idrossiclorochina possono essere associati. Nei casi di refrattarietà a queste terapie si può ricorrere ad altri immunosoppressori come azatioprina, ciclofosfamida o metotrexate. Altra opzione terapeutica include l'azitromicina alla dose di 10 mg/kg/giorno per 3 giorni alla settimana, un macrolide dotato di azione antinfiammatoria/immunomodulatoria e antibiotica capace di accumularsi nelle cellule parenchimali, incluse cellule epiteliali e fagociti (16). Nuove strategie terapeutiche già in uso negli adulti si affacciano anche al mondo pediatrico, come il pirfenidone, una molecola con proprietà anti-infiammatorie ed anti-fibrotiche, ed il nintedanib, un inibitore di tirosin-kinasi inizialmente sviluppato come agente anti-tumorale, con attività anti-fibroblasti attraverso l'inibizione di fattori di crescita (17, 18). Oltre alla terapia farmacologica, sono raccomandate misure di prevenzione, come evitare l'esposizione a sostanze tossiche ambientali (es. fumo di sigaretta) o ad inalanti organici, eseguire le vaccinazioni (compresa quella antinfluenzale e la profilassi anti-virus respiratorio sinciziale), effettuare un attento monitoraggio della crescita con adeguato supporto nutrizionale laddove richiesto, nonché terapie di supporto come ossigenoterapia in caso di ipossiemia, o antibioticoterapia in caso di infezioni respiratorie intercorrenti.

Tra le terapie specifiche, il lavaggio polmonare totale trova ancora indicazione in patologie come la proteinosi alveolare (19).

Infine, i bambini con pneumopatia interstiziale grave e/o per la quale sia prevista una prognosi sfavorevole (es. deficit di proteina B del surfattante, oppure displasia alveolare capillare con disallineamento delle vene polmonari), devono essere indirizzati ai centri con esperienza pediatrica nell'ambito del trapianto polmonare. Il trapianto polmonare è infatti un'opzione possibile in bambini di tutte le età, anche in quelli più piccoli. La sopravvivenza dopo trapianto di polmone o cuore-polmone tra i bambini con pneumopatia interstiziale non sembra essere diversa da quella riportata per altre patologie polmonari (20).

CONCLUSIONI

Sebbene rare, le interstiziopatie polmonari vanno sospettate in bambini con manifestazioni cliniche di malattia polmonare diffusa, non inquadrabili tra le cause più comuni. Nonostante i tentativi di uniformare la classificazione e i percorsi diagnostici delle interstiziopatie polmonari, ancora molta strada dev'essere percorsa per comprendere i meccanismi patogenetici di molte di queste entità cliniche e per sviluppare di conseguenza terapie specifiche. Con il proposito di standardizzare il più possibile l'approccio a tali patologie, divulgarne la conoscenza, permettere una più precoce diagnosi e di indirizzare il paziente ai centri di maggior competenza (21) sono stati istituiti il COST Action (CA16125) o ENTeR-chILD network, e un database internazionale, chiamato chILD EU, dal quale partono diversi progetti di ricerca.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere conflitto di interesse.

Questo articolo è nato dalla collaborazione con COST Action (CA16125) ENTeR-chILD.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. *American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy.* Am J Respir Crit Care Med. 2013 Aug 1;188(3):376-94.
- (2) Cunningham S, Jaffe A, Young LR. *Children's interstitial and diffuse lung disease.* Lancet Child Adolesc Health. 2019 Aug;3(8):568-577.
- (3) Saddi V, Beggs S, Bennetts B, et al. *Childhood interstitial lung diseases in immunocompetent children in Australia and New Zealand: a decade's experience.* Orphanet J Rare Dis. 2017 Jul 25;12(1):133.
- (4) Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. *Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland.* Pediatr Pulmonol. 2002 Jul;34(1):23-9.
- (5) Griese M, Haug M, Brasch F, et al. *Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany.* Orphanet J Rare Dis. 2009 Dec 12;4:26.
- (6) Deterding RR, DeBoer EM, Cidon MJ, et al. *Approaching Clinical Trials in Childhood Interstitial Lung Disease and Pediatric Pulmonary Fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med. 2019 Nov 15;200(10):1219-1227.
- (7) Nathan N, Thouvenin C, Fauroux B et al. *Interstitial lung disease: physiopathology in the context of the lung growth.* Paediatr Respir Rev 2011; 12:216-22.
- (8) Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. *European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children.* Thorax. 2015 Nov;70(11):1078-84.
- (9) Noguee LM. *Interstitial lung disease in newborns.* Semin Fetal Neonatal Med 2017;22:227-33.
- (10) Spagnolo P, Bush A. *Interstitial lung disease in children younger than 2 years.* Pediatrics 2016;137.
- (11) Nathan N, Berdah L, Borensztajn K, et al. *Chronic interstitial lung diseases in children: diagnosis approaches.* Expert Rev Respir med 2018;12:1051-60.
- (12) Bush A, Griese M, Seidi E, et al. *Early onset children's interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity?* Paediatr Respir Rev 2019; 30:65-71
- (13) Nathan N, Berdah L, Delestrain C et al. *Interstitial lung disease in children.* Presse Med. 2020 Jun;49(2):103909.
- (14) Hafezi N, Heimberger MA, Lewellen KA, et al. *Lung biopsy in children's interstitial and diffuse lung disease: Does it alter management?* Pediatr Pulmonol. 2020 Apr;55(4):1050-1060.
- (15) Braun S, Ferner M, Kronfeld K, et al. *Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases.* Pediatr Pulmonol 2015;50:410-9.
- (16) Thouvenin G, Nathan N, Epaud R, et al. *Diffuse parenchymal lung disease caused by surfactant deficiency: dramatic improvement by azytromycin.* BMJ Case Rep 2013;2013.
- (17) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. *Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new anti-fibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study.* Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1061-9.
- (18) Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. *Efficacy and safety of Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.* N Engl J Med 2014;370:2071-82.
- (19) Campo I, Luisetti M, Griese M, et al. *Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures.* Orphanet J Rare Dis 2016;11:115.
- (20) Eldridge WB, Zhang Q, Faro A, et al. *Outcomes of lung transplantation for infants and children with genetic disorders of surfactant metabolism.* J Pediatr 2017; 184.
- (21) Griese M, Seidl E, Hengst M et al. *International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU).* Thorax 2018 Mar;73(3):231-239.

Malformazioni tracheo-bronchiali intratoraciche

Intra-thoracic tracheo-bronchial tree malformations

Francesca Petreschi¹, Stefania Mercadante², Federica Porcaro¹, Claudio Cherchi¹, Maria Giovanna Paglietti¹, Alessandra Schiavino¹, Renato Cutrera¹

¹ UOC Broncopneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

² Scuola di Specializzazione in Pediatria dell'Università di Roma Tor Vergata- Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Corrispondenza: Francesca Petreschi **e-mail:** francesca.petreschi@opbg.net

Riassunto: Le malformazioni tracheo-bronchiali comprendono alterazioni morfo-funzionali del sistema respiratorio, conseguenti ad errori morfogenetici dello sviluppo. Si tratta di patologie rare ed eterogenee che tuttavia rappresentano un problema sociosanitario di rilievo poiché spesso invalidanti e causa di morbilità e mortalità precoce. La presentazione clinica è estremamente variabile, potendo variare da quadri caratterizzati da assenza di sintomi a quadri con modesti sintomi ostruttivi delle vie aeree ovvero grave dispnea. Qualora presenti, i sintomi sono spesso rilevati nelle prime settimane di vita. Sebbene alcune di tali malformazioni risultano isolate, altre si inseriscono all'interno di specifici quadri sindromici. In alcuni casi la diagnosi può avvenire in epoca prenatale, ciononostante l'endoscopia delle vie aeree, la TC con contrasto e/o la RMN toracica sono necessarie per la definizione dei dettagli anatomici oltre che dei rapporti con le strutture anatomiche adiacenti. In relazione all'estensione della malformazione e all'entità della manifestazione clinica, la terapia può essere chirurgica o conservativa. Data la rarità delle singole patologie, la variabilità fenotipica intra-individuale dipendente dall'epoca di sviluppo, l'approccio terapeutico e il *follow-up* di tali pazienti rimangono di non univoca gestione ed è pertanto indispensabile un approccio multidisciplinare volto alla condivisione del piano di cura ottimale.

Parole chiave: malformazioni congenite, albero tracheo-bronchiale, età pediatrica, terapia.

Summary: Tracheo-bronchial malformations include morpho-functional alterations of the respiratory system, due to developmental errors of the respiratory tract. Even though they are rare diseases, they represent a significant socio-health problem because are responsible for disabilities due to early morbidity and mortality. The clinical presentation varies from asymptomatic forms occasionally diagnosed, to clinical pictures characterized by moderate airway obstruction or severe dyspnoea. They frequently appear in the first weeks of life. Some malformations may be isolated, others are part of syndromes. Even though prenatal diagnosis can be possible, airway endoscopy, CT scan with contrast enhancement and/or chest MRI are useful to define the anatomical details and the relationships with adjacent anatomical structures. Based on the extent of the malformation and the entity of the clinical manifestations, the treatment can be surgical or conservative. Given the rarity of malformations, the intraindividual variability in clinical expression, the therapeutic approach and the follow-up program of these patients remain not univocal, therefore a multidisciplinary approach aimed at sharing the optimal care plan is mandatory.

Keywords: congenital malformations, tracheo-bronchial tree, paediatric age, therapy.

INTRODUZIONE

Le anomalie congenite delle vie aeree e del polmone sono alterazioni morfo-funzionali del sistema respiratorio conseguenti ad errori morfogenetici che occorrono in diverse fasi dello sviluppo embrionale (Tabella 1). Studi recenti stanno fornendo una caratterizzazione molecolare più dettagliata, individuando geni, fattori trascrizionali e *pathways* che, attraverso complesse interazioni tra epitelio e mesenchima, sono implicati nella patogenesi di queste anomalie. In particolare, studi sperimentali di *targeting* genetico su modelli murini hanno sottolineato un importante ruolo di FGF10 (Fibroblast Growth Factor 10) nella proliferazione epiteliale e nell'allungamento della gemma polmonare (1, 2). Questo fattore di trascrizione, localizzato a livello mesenchimale, legandosi al suo recettore FGF2, attiva molteplici vie di segnalazione che coinvolgono protein-chinasi (MEK/ERK) in grado di stimolare numerose funzioni cellula-

ri. Tali informazioni potranno in futuro offrire nuove prospettive terapeutiche. Le malformazioni dell'apparato respiratorio costituiscono il 5-18% di tutte le anomalie congenite e i progressi nella diagnostica prenatale stanno ulteriormente modificando l'epidemiologia di tali patologie (3).

In alcuni casi si manifestano già in epoca intrauterina con idrope fetale e polidramnios, più frequentemente però i sintomi si presentano nei primi mesi di vita. Talvolta la diagnosi è tardiva a seguito dello sviluppo di complicanze o come reperto occasionale.

Data la rarità di tali patologie e l'estrema variabilità nell'espressione clinica, molti aspetti riguardanti l'approccio terapeutico e il *follow-up* di tali pazienti rimangono di non univoca gestione ed è pertanto indispensabile un approccio multidisciplinare finalizzato alla condivisione del piano di cura.

Tab. 1: Fasi dello sviluppo embrionale e anomalie malformative congenite delle vie aeree associate.

Fase embriogenetica	EG	Evento embriogenetico	Malformazioni derivanti da errori dell'embriogenesi
Embrionale	1°-7° sett.	Formazione della gemma polmonare dall'intestino primitivo. Origine delle docce laringotracheali che separano la gemma polmonare dall'esofago. Origine dei bronchi primitivi dalla gemma polmonare.	Agenesia/ipoplasia polmonare Malformazioni bronchiali Atresia tracheale e laringea Stenosi tracheale Fistola tracheo-esofagea Malformazioni del diaframma
Pseudoghiandolare	6°-17° sett.	Suddivisione delle vie aeree in bronchioli terminali e nelle primitive strutture acinari. Sviluppo del sistema vascolare e della cavità pleuropolmonare.	Tracheo-broncomalacia Sequestro polmonare MACP Lobi ectopici Formazioni cistiche Linfangectasie Anomala divisione delle cavità pleurica e peritoneale
Canalicolare	16° - 26° sett.	Maggiore differenziazione morfologica delle vie aeree di conduzione e respiratorie. Sviluppo delle reti capillari acinari e della membrana alveolo-capillare. Produzione di proteine del surfattante e fosfolipidi.	—
Sacculare	25° - 37° sett.	Notevole incremento della superficie di scambio polmonare.	—
Alveolare	36° sett. - 24 mesi di vita post-natale	Raggiungimento del numero finale di alveoli (200-300 milioni).	—

CLASSIFICAZIONE

L'assenza di un sistema di classificazione univoco costituisce un limite all'attuazione di studi prospettici utili alla definizione di un programma di gestione condiviso.

Sono state proposte numerose classificazioni sulla base dell'incidenza, della sede, dei rilievi autoptici e delle caratteristiche ecografiche delle lesioni. La recente classificazione proposta da Eber (4), suddivide le anomalie malformative in relazione alle sedi coinvolte (Tabella 2).

Data la vastità dell'argomento, di seguito tratteremo le principali malformazioni del tratto tracheobronchiale. Esulano dallo scopo del lavoro le malformazioni rinofaringee, laringee e parenchimali.

Tab. 2: Classificazione delle malformazioni delle vie aeree, Eber et al. (4)

Tratto rinofaringeo
Stenosi/Atresia coanale
Sequenza di Pierre Robin
Malformazioni craniofaciali
Laringe
Atresia laringea
Web laringeo
Stenosi sottoglottica
Laringomalacia
Cisti laringea
Cleft laringeo
Tratto tracheobronchiale
Tracheomalacia
Stenosi tracheale
Fistola tracheo-esofagea e atresia esofagea
Agenesia/atresia tracheale
Bronco tracheale
Cisti broncogena
Agenesia/atresia/malacia bronchiale

TRACHEOMALACIA

Per tracheomalacia (TM) si intende il restringimento dinamico del lume tracheale con gli atti del respiro, considerato significativo se maggiore del 50% durante l'espiazione.

È l'anomalia tracheale più frequente in età pediatrica con un'incidenza della forma congenita (primitiva) di circa 1/2.100 casi (5). Il contestuale coinvolgimento dei bronchi definisce il quadro di tracheo-broncomalacia (TBM).

La forma primitiva caratterizzata dall'immaturità della cartilagine tracheale è più frequente in bambini prematuri e può essere associata a condizioni sindromiche quali la Sequenza di Pierre Robin, la Sindrome di DiGeorge, la Trisomia 21, le mucopolisaccaridosi, la Sindrome di Ehlers-Danlos e altre malattie del connettivo. Le forme secondarie sono determinate dalla compressione *ab estrinseco* della trachea in presenza di cardiopatie, anelli vascolari o masse toraciche.

Il quadro clinico si caratterizza per la presenza di tosse ricorrente/persistente con timbro metallico (83%), infezioni ricorrenti delle basse vie aeree (63%) attribuibili all'alterata *clearance* muco-ciliare, dispnea (59%), *wheezing* ricorrente (49%), ridotta tolleranza allo sforzo (35%), stridore (28%), sintomi di reflusso (26%), rientramenti toracici (19%) (6). I sintomi possono accentuarsi in tutte quelle condizioni in cui vi è il fisiologico aumento della pressione intratoracica (pianto, tosse, esercizio), che peggiora il collasso delle vie aeree.

L'esame radiografico del torace non risulta diagnostico. Le prove di funzionalità respiratoria, eseguibili nel bambino collaborante, possono essere normali, ovvero mostrare un *plateau* in fase espiratoria o un *pattern* di tipo ostruttivo. L'endoscopia delle vie aeree condotta in respiro spontaneo e in corso di blanda sedazione rappresenta il *gold standard* per la diagnosi. Negli ultimi anni la tomografia computerizzata (TC) multidetettore dinamica con contrasto si è rivelata uno strumento diagnostico altamente sensibile e accurato, in grado di fornire maggiore dettaglio sul parenchima polmonare e sulle strutture adiacenti alla trachea (7). Chiaramente, considerata l'esposizione radiologica, tale esame va riservato ai casi in cui sia necessario escludere eventuali compressioni *ab estrinseco* o per eseguire il concomitante studio del parenchima.

Spesso non è necessario alcun tipo di trattamento poiché i sintomi possono andare incontro a

risoluzione spontanea con il fisiologico aumento del calibro delle vie aeree e il consolidamento della cartilagine intorno ai 12-24 mesi di vita.

Un'efficace opzione terapeutica è rappresentata dalla CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) che, attraverso una pressione continua intraluminale, si oppone al collasso delle vie aeree durante l'inspirazione. L'intervento chirurgico è riservato ai casi di TM grave. Opzioni chirurgiche ed endoscopiche sono rappresentate dall'aortopessi, dalla resezione del tratto tracheale malacico, dalla tracheopessi, dallo *stenting* tracheale e dalla tracheostomia. Chiaramente la scelta sull'opzione chirurgica ottimale è multifattoriale ed in particolare dipendente dalla natura primitiva o secondaria della TM.

STENOSI TRACHEALE CONGENITA

La stenosi tracheale congenita (STC) ha un'incidenza di 1 su 64.500 nati (8). Il restringimento del lume tracheale può essere dovuto ad un ispessimento sottomucoso di un tratto della trachea o alla presenza di anelli cartilaginei tracheali completi. È associata a malformazioni cardiovascolari nel 69% dei casi. Tra queste la più frequente è lo *sling* dell'arteria polmonare sinistra. Nel 50% dei casi si associa ad un'origine tracheale del bronco superiore di destra (9). L'età di esordio dei sintomi e la gravità degli stessi dipendono dal grado e dall'estensione della stenosi. La STC si manifesta solitamente con stridore bifasico, distress respiratorio o infezioni ricorrenti. La presenza di secrezioni o lieve edema può comportare un'ostruzione acuta.

La diagnosi può essere tardiva o incidentale in caso di sintomi lievi. Il *gold standard* per la diagnosi è l'esame endoscopico. La TC con ricostruzione 3D è utile per studiare le reali dimensioni della stenosi e le anomalie cardiache e/o bronchiali associate.

La STC sintomatica o la presenza di *sling* dell'arteria polmonare rappresentano le due indicazioni al trattamento chirurgico. Il trattamento di scelta della STC è la tracheoplastica (*slide tracheoplasty*) che prevede la resezione in corrispondenza della zona centrale del tratto stenotico, l'incisione longitudinale sui lati opposti dei segmenti prossimale e distale e il confezionamento dell'anastomosi obliqua. Negli ultimi anni tale tecnica ha apportato importanti miglioramenti in termini di riduzione della mortalità e morbilità (10).

In presenza di *sling* dell'arteria polmonare associato alla STC, oltre alla tracheoplastica, il trattamento prevede anche il reimpianto dell'arteria polmonare nella sua normale sede anatomica. La resezione tracheale con anastomosi *end-to-end* è, diversamente, presa in considerazione in caso di brevi tratti stenotici coinvolgenti da 1 a 3 anelli cartilaginei.

ATRESIA ESOFAGEA E FISTOLA TRACHEO-ESOFAGEA

L'atresia esofagea (AE) ha una prevalenza di 2.9 su 10.000 nati vivi e nell'86% dei casi è associata alla presenza di fistola tracheo-esofagea (FTE) (11). Deriva dalla mancata differenziazione dell'intestino primitivo in trachea ed esofago per l'incompleta formazione del setto tracheo-esofageo. Il 60% dei neonati con AE presenta anomalie congenite associate, la più frequente delle quali è l'associazione VACTERL (difetti vertebrali, atresia anale, difetti cardiaci, fistola tracheo-esofagea, anomalie renali e anomalie degli arti). La classificazione di Gross distingue 5 tipi di AE in relazione alla presenza e alla sede della FTE (Figura 1). Il tipo C, in cui la FTE è distale, è la forma più comune (86% dei casi).

In epoca prenatale, il riscontro ecografico di polidramnios con una bolla gastrica piccola o assente, suggerisce la diagnosi di FTE/AE. Tuttavia, considerando la ridotta sensibilità della diagnosi prenatale (11), è necessario confermare il sospetto alla nascita mediante la mancata progressione del sondino nasogastrico (SNG) lungo l'esofago, il riscontro di eccessiva salivazione, distress respiratorio, cianosi, difficoltà nell'alimentazione e tosse.

Diversamente, la diagnosi di FTE isolata in assenza di atresia dell'esofago avviene tardivamente poiché i sintomi (tosse e cianosi durante i pasti, polmoniti *ab ingestis*) si verificano in età più avanzata. La mancata progressione del SNG, la conferma del suo arresto a livello dell'esofago

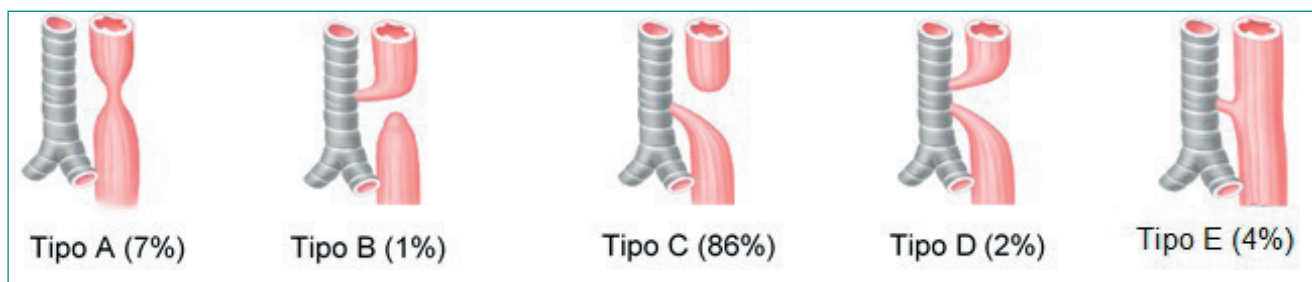


Fig. 1: *Tipi di fistola tracheo-esofagea e loro incidenza. Tipo A: atresia esofagea isolata; Tipo B: atresia esofagea con fistola tracheo-esofagea prossimale; Tipo C: atresia esofagea e fistola tracheo-esofagea distale; Tipo D: atresia esofagea con fistola tracheo-esofagea prossimale e distale; Tipo E: fistola tracheo-esofagea senza atresia esofagea.*

prossimale tramite esame radiografico del torace e dell'addome e la rilevazione della bolla gastrica in presenza di FTE associata permettono di confermare il sospetto diagnostico. Soltanto nei casi dubbi, può rivelarsi utile l'introduzione lungo l'esofago e sotto guida fluoroscopica di una piccola quantità di mezzo di contrasto idrosolubile. Nei casi in cui tale metodica non permetta di evidenziare il tragitto fistoloso, l'endoscopia combinata delle vie aeree e digestiva risulta dirimente.

L'unica opzione terapeutica è il trattamento chirurgico che prevede l'escissione della FTE, la chiusura del difetto tracheale e l'anastomosi primaria dell'esofago. La sopravvivenza dipende dalle anomalie associate e raggiunge il 95% nei pazienti con AE/FTE isolate (11).

La ricorrenza della FTE (5-14%), la deiscenza (10-20%) o la stenosi dell'anastomosi (30-40%) sono le complicanze post-operatorie più frequenti. La tracheomalacia residua (10%) è spesso secondaria all'anomalo sviluppo delle pareti tracheali nel punto di origine della FTE e il reflusso gastro-esofageo (RGE) secondario alla dismotilità esofagea rappresenta una importante causa di morbidità (11-12).

In ragione della TM residua, della eventuale presenza di alterazioni associate dell'albero tracheo-bronchiale, dell'iper-reattività delle vie aeree, della dismotilità esofagea con possibile associazione di malattia da reflusso gastro-esofageo e/o coesistente disfagia con conseguente rischio di microinalazioni, i pazienti con pregressa AE con e senza FTE, possono presentare una sintomatologia respiratoria ricorrente che richiede uno stretto *follow-up* broncopneumologico (13).

AGENESIA E ATRESIA TRACHEALE

L'agenesia e atresia tracheale sono delle rare anomalie (incidenza di 1 su 50.000 nati vivi) (6) che consistono rispettivamente nell'assenza completa o parziale della trachea. Il 52% degli individui affetti nasce prematuramente e nel 90% dei casi queste anomalie si associano ad altre malformazioni congenite facendo parte di quadri complessi quali le associazioni VACTERL e TACRD (atresia/agenesia tracheale, cardiopatie congenite, difetti del radio e atresia duodenale).

La classificazione più utilizzata è quella di Floyd (14) che prevede: l'assenza della trachea prossimale e la comunicazione della trachea distale con l'esofago nel tipo I (13%); l'agenesia dell'intera trachea e la comunicazione della carena con l'esofago nel tipo II (56%); l'origine dei bronchi principali dall'esofago nel tipo III (22%).

La diagnosi prenatale è possibile in presenza di segni ecografici suggestivi della sindrome da ostruzione congenita delle alte vie aeree (Congenital High Airway Obstruction Syndrome, CHAOS) quali la trachea prossimale dilatata e a fondo cieco, l'assenza di aria nei bronchi distali, la presenza di campi polmonari dilatati ed iperecogeni e il polidramnios (15). La risonanza magnetica (RMN) prenatale rappresenta anch'essa un possibile strumento diagnostico.

Tali anomalie – che si presentano alla nascita con cianosi, grave distress respiratorio, assenza di pianto udibile, impossibilità nell'intubazione e nella ventilazione – sono incompatibili con la vita. In presenza di FTE, l'intubazione esofagea attraverso il tramite fistoloso può costituire un intervento salvavita e permettere una ventilazione temporanea del paziente. Il ricorso

all'ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation), può rendersi necessario in attesa di decisioni terapeutiche.

La prognosi rimane negativa anche dopo la riparazione chirurgica, con una sopravvivenza a breve termine descritta solo in pochi casi (16). L'avvento del trattamento *intrapartum ex utero* (EX utero Intrapartum Therapy, EXIT) ha, di recente, in minima parte migliorato la prognosi di questi neonati.

BRONCO TRACHEALE

Il bronco tracheale (BT) è un bronco soprannumerario che origina solitamente dal lato destro della trachea e al di sopra della carena, costituendo una malformazione relativamente frequente e con un'incidenza pari allo 0.5-2% (17, 18). Qualora il BT afferisca per intero al lobo superiore destro, esso viene definito "*broncus suis*", data l'analogia con la conformazione bronchiale anatomica rilevata nei suini. Si tratta spesso di una anomalia isolata che talvolta può far parte di quadri malformativi complessi o sindromici (Trisomia 21). Poiché spesso asintomatico, il riscontro è occasionale ed avviene in corso di indagini radiologiche o endoscopiche eseguite per altro motivo. Diversamente, può essere causa di infezioni respiratorie ricorrenti, bronchiectasie o atelettasia persistente.

Solitamente il trattamento chirurgico (lobectomia) è riservato ai pazienti gravemente sintomatici.

ANELLI VASCOLARI

Gli anelli vascolari rappresentano un gruppo di anomalie causate da un alterato sviluppo embrionale del sistema dei sei archi aortici brachiali, da cui possono derivare anomalie dell'arco aortico o dei vasi che da esso originano (Tabella 3). Costituiscono l'1% delle cardiopatie congenite (19). Gli anelli vascolari "completi" sono così definiti poiché circondano e comprimono la trachea e/o l'esofago. Il doppio arco aortico (50-60%) e l'arco aortico destro (12-25%) con arteria succlavia sinistra aberrante e dotto arterioso sinistro sono le tipologie più frequenti.

Tab.3: *Classificazione degli anelli vascolari, modificato da Yoshimura et al. (19)*

Anelli vascolari completi
Doppio arco aortico
Arco destro dominante
Arco sinistro dominante
Archi bilanciati
Arco aortico destro con dotto arterioso sinistro
Arteria succlavia sinistra aberrante retroesofagea
<i>Mirror image branching</i>
Anelli vascolari incompleti
Sindrome da compressione dell'arteria innominata
<i>Sling</i> dell'arteria polmonare
Arco aortico sinistro con arteria succlavia destra aberrante

Lo *sling* dell'arteria polmonare, caratterizzato dall'origine anomala dell'arteria polmonare sinistra dall'arteria polmonare destra con decorso tra la trachea e l'esofago, è una anomalia più rara (<5%) che non rientra nella definizione di anello vascolare completo. In circa il 50% dei casi risulta associato alla stenosi tracheale congenita.

L'anello vascolare con compressione tracheale inferiore al 50% è quasi sempre asintomatico. Qualora presenti, i sintomi includono lo stridore, il distress respiratorio, le infezioni respiratorie ricorrenti, il *wheezing* e la tosse. La compressione esofagea è spesso meno rilevante e può dare segno di sé con sintomi quali la disfagia in occasione dell'introduzione di pasti solidi.

Il doppio arco aortico e lo *sling* dell'arteria polmonare sono spesso sintomatici sin dal primo mese di vita.

L'avvento dell'ecocardiografia fetale ha permesso la rilevazione precoce di tali anomalie vascolari, evidenziando come alcune di queste condizioni siano del tutto asintomatiche in epoca post-natale. La conferma diagnostica è ottenibile sia con la TC torace con mezzo di contrasto che con la RMN cardiaca: la prima si caratterizza per una maggiore risoluzione spaziale e temporale e può essere eseguita senza sedazione nel paziente collaborante; la seconda possiede il vantaggio di evitare l'esposizione a radiazioni, ma richiede la sedazione del paziente poiché il movimento potrebbe compromettere la qualità delle immagini. L'endoscopia delle vie aeree è l'indagine di scelta nei pazienti sintomatici, poiché permette la valutazione dinamica del sistema tracheo-bronchiale e la rilevazione di eventuali stenosi tracheali associate. L'ecocardiografia è, altresì, raccomandata in tutti i pazienti in ragione della possibile associazione con difetti cardiaci (23-40% dei casi) (19).

L'indicazione chirurgica è tuttora controversa. In molti centri la diagnosi di doppio arco aortico rappresenta di per sé un'indicazione alla chirurgia, che va effettuata precocemente per evitare le sequele a lungo termine della compressione delle vie aeree e/o esofagea. Nel caso degli altri anelli vascolari, l'indicazione dipende dal grado di sintomaticità e/o dall'entità della compressione (> 50%). L'intervento consiste nella separazione delle strutture vascolari e legamentose che formano l'anello vascolare, attraverso un approccio in toracotomia sinistra video-assistita. Talvolta, è necessario reimpiantare le strutture retroesofagee aberranti nelle sedi usuali.

La correzione dello *sling* dell'arteria polmonare sinistra prevede il reimpianto dell'arteria polmonare nella sua sede anatomica corretta e l'intervento di tracheoplastica in presenza di STC. La prognosi post-chirurgica degli anelli vascolari è eccellente (20), dato il basso rischio chirurgico e la risoluzione della sintomatologia nella maggior parte dei pazienti trattati.

CISTI BRONCOGENA

La cisti broncogena (CB) deriva da un'anomala gemmazione dell'intestino primitivo durante lo sviluppo ed è solitamente localizzata nel mediastino o nel parenchima polmonare. Più raramente la sede è cervicale o intra-addominale. Essa può decorrere in maniera asintomatica e in tali casi venire diagnosticata in maniera incidentale. Il *wheezing* ricorrente, la tosse, le infezioni respiratorie ricorrenti e la rilevazione di una massa cervicale possono rappresentare dei sintomi e dei segni che tipicamente esordiscono nella seconda decade di vita, potendo tuttavia presentarsi anche durante l'infanzia. La CB a rapida crescita può diventare manifesta già in epoca neonatale con sintomi quali il distress respiratorio, la cianosi e la difficoltà nell'alimentazione. Le complicanze secondarie alla presenza di CB includono l'emottisi, lo pneumotorace, la rottura della cisti nella cavità pericardica, pleurica o nel lume tracheale e la degenerazione neoplastica (21).

La CB è rivestita da epitelio colonnare ciliato e contiene un fluido chiaro o, meno frequentemente, aria o secrezioni emorragiche. Di solito non comunica con l'albero tracheobronchiale ma in presenza di comunicazione è possibile che si infetti.

La CB è solitamente visibile alla radiografia del torace, ma la TC e la RMN del torace permettono una maggior definizione anatomica oltre che dei rapporti con le strutture adiacenti. Essa appare radiologicamente come una massa circolare a contenuto fluido, solitamente uniloculare e non calcificata, la cui diagnosi definitiva è data dall'esame istologico.

Il trattamento è chirurgico e prevede l'escissione della cisti anche nei pazienti asintomatici, data l'impossibilità di una diagnosi di certezza pre-operatoria e il rischio di complicanze.

ATRESIA BRONCHIALE

L'atresia bronchiale è una condizione rara, difficilmente isolata e più spesso associata ad altre malformazioni congenite del parenchima polmonare di cui potrebbe rappresentare la causa

stessa (4). Poiché spesso individuata come reperto radiologico occasionale, la sua prevalenza è di difficile definizione.

L'esame radiografico mostra un'area iperlucente o iperinsufflata per la presenza di un flusso di aria unidirezionale proveniente dalle vie aeree collaterali. In relazione all'entità dell'insufflazione, il parenchima polmonare coinvolto potrebbe comprimere i tessuti adiacenti e determinare lo *shift* delle strutture mediastiniche. Sebbene non siano note le cause, la sede maggiormente coinvolta è il lobo superiore di sinistra. La TC o la RMN del torace permettono la conferma diagnostica e il trattamento chirurgico consiste nell'escissione del segmento enfisematoso.

STENOSI BRONCHIALE

La stenosi bronchiale è il restringimento bronchiale statico (localizzato o diffuso, primitivo o secondario), che più frequentemente coinvolge il bronco principale di sinistra o i bronchi lobari. Sebbene siano descritte forme isolate, per lo più essa è associata a cardiopatia o quadri sindromici. Il quadro clinico si caratterizza per un *wheezing* refrattario alla terapia o la storia di polmoniti ricorrenti nella stessa sede.

L'endoscopia delle vie aeree permette la diagnosi delle stenosi bronchiali prossimali, diversamente la TC e la RMN sono in grado di rilevare le stenosi dei bronchi più distali. In considerazione del miglioramento della sintomatologia con la crescita, l'approccio terapeutico è prevalentemente conservativo e prevede il trattamento e la prevenzione dei processi infettivi anche per il tramite di tecniche di disostruzione bronchiale. Il trattamento chirurgico (resezione del tratto stenotico e confezionamento di anastomosi) è riservato nelle forme di stenosi serrate e non estese (22).

BRONCOMALACIA

La broncomalacia (BM) è il restringimento bronchiale dinamico (localizzato o diffuso, primitivo o secondario), che più frequentemente coinvolge il bronco principale di sinistra. Spesso associata alla TM (5), essa è determinata da un anomalo sviluppo della cartilagine bronchiale o da compressioni estrinseche. Il quadro clinico si può caratterizzare per infezioni respiratorie ricorrenti, *wheezing* circoscritto e distress respiratorio.

L'endoscopia delle vie aeree e/o la TC del torace con studio dinamico rappresentano utili strumenti diagnostici. La terapia è per lo più conservativa e il trattamento chirurgico è di rado necessario e riservato ai quadri clinici di severa entità.

CONCLUSIONI

Sebbene le malformazioni congenite delle vie aeree siano considerate un gruppo di patologie rare, il perfezionamento delle strategie diagnostiche disponibili, tanto in epoca prenatale che postnatale, ha permesso di rilevare, talvolta precocemente, un numero crescente di anomalie malformative dell'albero tracheo-bronchiale. L'evoluzione conoscitiva che ne è conseguita impone la necessità di migliorare e uniformare il sistema classificativo, il percorso diagnostico, l'approccio terapeutico e il programma di *follow-up*. Soltanto la gestione multidisciplinare e la realizzazione di studi prospettici e multicentrici renderanno possibile il raggiungimento di tali obiettivi.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Boucherat O, Jeannotte L, Hadchouel A, et al. *Pathomechanisms of Congenital Cystic Lung Diseases: Focus on Congenital Cystic Adenomatoid Malformation and Pleuropulmonary Blastoma*. Paediatr Respir Rev. 2016 Jun; 19:62-8.
- (2) Gonzaga S, Henriques-Coelho T, Davey M, et al. *Cystic adenomatoid malformations are induced by localized FGF10 overexpression in fetal rat lung*. Am J Respir Cell Mol Biol 2008; 39:346–355.
- (3) EUROCAT. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>
- (4) Eber E, Pflieger A. *Airway malformations*. ERS Handbook Paediatric Respiratory Medicine. 2021; 484:494.
- (5) Boogaard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MW, et al. *Tracheomalacia and bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics*. Chest. 2005 Nov;128(5):3391-7.
- (6) Javia L, Harris MA, Fuller S. *Rings, slings, and other tracheal disorders in the neonate*. Semin Fetal Neonatal Med. 2016 Aug;21(4):277-84.
- (7) Ullmann N, Secinaro A, Menchini L, et al. *Dynamic expiratory CT: An effective non-invasive diagnostic exam for fragile children with suspected tracheo-bronchomalacia*. Pediatr Pulmonol. 2018 Jan;53(1):73-80.
- (8) Herrera P, Caldarone C, Forte V, et al. *The current state of congenital tracheal stenosis*. Pediatr Surg Int 2007; 23:1033–1044.
- (9) Varela P, Torre M, Schweiger C, et al. *Congenital tracheal malformations*. Pediatr Surg Int. 2018 Jul;34(7):701-713.
- (10) Hewitt RJ, Butler CR, Maughan EF, et al. *Congenital tracheobronchial stenosis*. Semin Pediatr Surg. 2016 Jun;25(3):144-9.
- (11) Lee S. *Basic Knowledge of Tracheoesophageal Fistula and Esophageal Atresia*. Adv Neonatal Care. 2018 Feb;18(1):14-21.
- (12) Porcaro F, Valfrè L, Rotondi Aufiero L, et al. *Respiratory problems in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula*. Italian Journal of Pediatrics. 2017; 43:77.
- (13) Porcaro F, Petreschi F, Cutrera R. *Atresia esofagea e fistole: terapia e follow up*. Pneumologia Pediatrica 2019; 19 (76):19-24.
- (14) Chapman T. Lower airway Obstruction. In: Iyer RS, Chapman T (eds). “Pediatric Imaging: The Essentials”. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer 2016.
- (15) Crombleholme TM, Albanese CT. The fetus with airway obstruction. In: Harrison MR, Evans MI, Adzick NS, et al. (eds) “The Unborn Patient – The Art and Science of Fetal Therapy (3rd edn)”. Philadelphia, PA: WB Saunders 2001: 357–371.
- (16) Mohammed H, West K, Bewick J. *Tracheal agenesis, a frightening scenario*. The Journal of Laryngology & Otology, 2016:130(3), 314-317.
- (17) Doolittle AM, Mair EA. *Tracheal bronchus: classification, endoscopic analysis, and airway management*. Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 126:240-3.
- (18) McLaughlin FJ, Strieder DJ, Harris GB, et al. *Tracheal bronchus: association with respiratory morbidity in childhood*. J Pediatr 1985; 106:751-5.
- (19) Yoshimura N, Fukahara K, Yamashita A, et al. *Congenital vascular ring*. Surg Today. 2020 Oct;50(10):1151-1158.
- (20) Katrien F, Panzer J, De Groote K, et al. *Early and late outcomes after surgical management of congenital vascular rings*. Eur J Pediatr 2017; 176: 371–377.
- (21) De Perrot M, Pache JC, Spiliopoulos A. *Carcinoma arising in congenital lung cysts*. Thorac Cardiovasc Surg 2001; 49:184.
- (22) Wu ET, Yang MC, Wang CC, et al. *Congenital right intermediate bronchial stenosis with carina trifurcation: successful management with slide tracheobronchial plasty*. Ann Thorac Surg 2014; 98:357.

