

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

CASI CLINICI

Uno strano caso di asma difficile

Un lattante con atelettasia che non si risolve

Un caso di grave insufficienza respiratoria secondaria a pneumomediastino spontaneo

Ernia diaframmatica congenita: compromissione toraco-polmonare e diagnosi genetica

Un inconsueto caso di tosse e sindrome restrittiva polmonare in un adolescente

Granulomatosi di Wegener ad esordio polmonare

Uno strano caso di wheezing persistente

Malformazione adenomatoido-cistica congenita del polmone (CCAM)



INDICE

Editoriale

View point

Stefania La Grutta

3

Uno strano caso di asma difficile

An unusual case of uncontrolled asthma

Laura Tenero, Michele Piazza, Alessandro Bodini, Giorgio Piacentini

4

Un lattante con atelettasia che non si risolve

An infant with Persistent Atelectasis

Manuela Goia, Antonella Grandis, Marco Barberis, Elisabetta Bignamini

8

Un caso di grave insufficienza respiratoria secondaria a pneumomediastino spontaneo

A case report of severe respiratory failure secondary to spontaneous pneumomediastinum

Stefania Formicola, Fabio Antonelli, Paolo Cavaliere, Luigi Masini, Enrico Melillo, Anna Naclerio, Mariachiara Petagna, Fulvio Esposito

13

Ernia diaframmatica congenita: compromissione toraco-polmonare e diagnosi genetica

Congenital diaphragmatic hernia: thoraco-pulmonary impairment and genetic diagnosis

Giuliana Ferrante, Alessia Salli, Giovanni Corsello, Stefania La Grutta

18

Un inconsueto caso di tosse e sindrome restrittiva polmonare in un adolescente

An unusual case of cough and restrictive pulmonary syndrome in an adolescent

Valentina De Vittori, Marzia Duse, Caterina Lambiase, Maddalena Mercuri, Giovanna De Castro, Anna Maria Zicari, Luciana Indinnimeo, Giancarlo Tancredi

23

Granulomatosi di Wegener ad esordio polmonare

Pulmonary onset of Wegener's granulomatosis

Amelia Licari, Barbara Rundo, Chiara Bottino, Federico Cattaneo, Diana Caudullo, Giacomo Gotti, Enrica Manca, Gian Luigi Marseglia

27

Uno strano caso di wheezing persistente

A strange case of persistent wheezing

Violetta Mastrorilli, Anna Rita Cappiello, Maria Felicia Mastrototaro, Arianna Goffredo, Paola Passoforte, Mariacristina Pignatelli, Fabio Cardinale

32

Malformazione adenomatoideo-cistica congenita del polmone (CCAM). Caso clinico

Congenital Pulmonary Cystic Adenomatoid Malformation (CCAM). Case report

Marta Odoni, Maurizio Cheli, Lucia Migliazza, Daniela Messina, Camillo Lovati, Angelo Colombo, Ahmad Kantar

37

Pneumologia Pediatria

Volume 15, n. 58 - Giugno 2015

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. 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@gianninispa.it

www.giannineditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA

Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di giugno 2015

Un inconsueto caso di tosse e sindrome restrittiva polmonare in un adolescente

An unusual case of cough and restrictive pulmonary syndrome in an adolescent

Valentina De Vittori¹, Marzia Duse¹, Caterina Lambiase², Maddalena Mercuri³, Giovanna De Castro¹, Anna Maria Zicari¹, Luciana Indinnimeo¹, Giancarlo Tancredi²

¹Servizio di Immunologia ed Allergologia pediatrica, Policlinico Umberto 1, Sapienza Università di Roma ² Servizio di Pneumologia e Cardiologia pediatrica, Policlinico Umberto 1, Sapienza Università di Roma ³ Pediatra di famiglia, Roma

Corrispondenza: Valentina De Vittori email: valentinadevittori@gmail.com

Riassunto Un ragazzo di 12 anni con tosse persistente giungeva alla nostra osservazione per una valutazione ai fini dell' idoneità sportiva agonistica. Le prove di funzionalità respiratoria (PFR) evidenziavano un deficit ventilatorio di tipo restrittivo di grado moderato, che veniva confermato ai successivi controlli, dopo aver eseguito cicli di terapia di fondo con corticosteroidi inalatori (CSI). Le indagini eseguite, volte ad identificare la causa del deficit polmonare restrittivo, non avevano consentito di formulare una diagnosi. All'età di 14 anni, con un quadro polmonare in via di definizione, il paziente eseguiva una visita pediatrica durante la quale veniva riscontrato un ridotto volume testicolare. Gli esami di laboratorio mostravano ridotti valori del testosterone plasmatico ed il test di stimolo con luteotropina evidenziava un ipogonadismo ipergonadotropo. La presenza del cariotipo 47, XXY ha consentito di fare diagnosi di sindrome di Klinefelter (SK). La causa del quadro di tipo restrittivo nel nostro paziente potrebbe essere legata al deficit di testosterone che interferisce con la maturazione ossea, determina debolezza muscolare ed una diminuita elasticità della matrice del polmone con conseguente riduzione del ritorno elastico. Il ragazzo ha iniziato la terapia ormonale sostitutiva con testosterone; la spirometria eseguita dopo l'inizio della terapia ormonale ha mostrato un parziale miglioramento del deficit ventilatorio restrittivo. Le PFR sono state fondamentali per iniziare il percorso diagnostico e riteniamo possano svolgere un ruolo importante per il corretto *follow up* e per confermare l'efficacia della terapia.

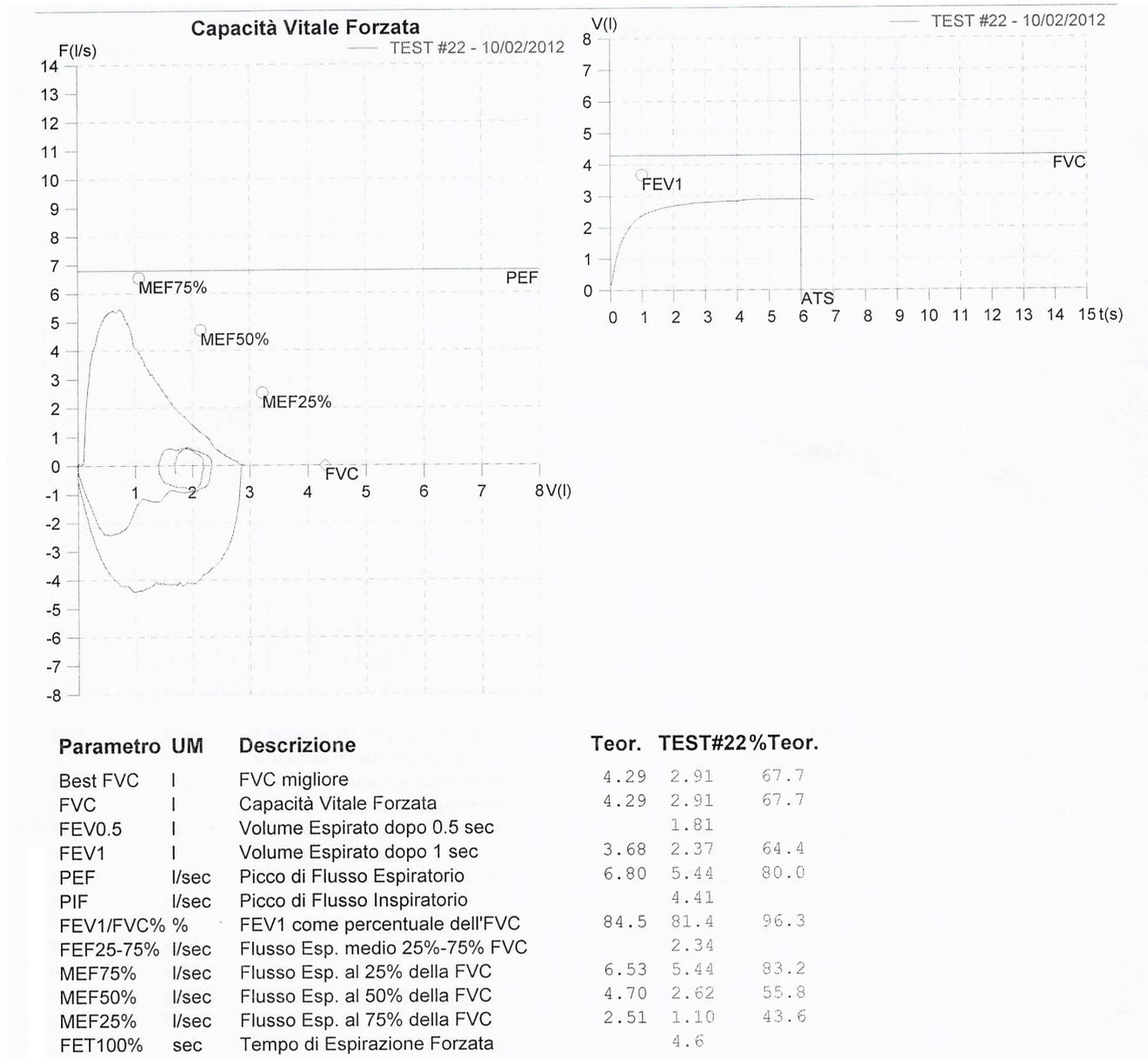
Parole chiave: deficit ventilatorio restrittivo, prove di funzionalità respiratoria

Key words: restrictive pulmonary disease, respiratory function tests

Un ragazzo di 12 anni con tosse persistente giungeva alla nostra osservazione per una valutazione funzionale ai fini dell' idoneità sportiva agonistica. L'anamnesi fisiologica risultava nella norma. All'anamnesi patologica emergeva familiarità per atopia, due episodi di orticaria nei primi 3 anni di vita, rinite ed episodi di tosse secca, soprattutto nei mesi primaverili, che regredivano parzialmente dopo cicli di terapia antistaminica. Dall'indagine anamnestica il ragazzo presentava un disturbo dell'apprendimento di lieve entità che richiedeva un sostegno extrascolastico. A 11 anni di vita aveva eseguito una visita medico-sportiva presso un altro nosocomio in cui venivano evidenziati valori spirometrici nei limiti inferiori della norma. Pertanto aveva ottenuto l' idoneità all'attività agonistica per 6 mesi ed era stata prescritta una terapia con salbutamolo e corticosteroidi per via inalatoria (CSI).

Alla nostra valutazione il ragazzo presentava parametri antropometrici ai limiti superiori della norma (altezza al 90° percentile e peso al 75° percentile) e un indice di massa corporea al 50° percentile. La spirometria eseguita nel corso della visita evidenziava un deficit ventilatorio di tipo restrittivo di grado moderato, con volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV₁) pari al 64.4% del predetto, capacità vitale forzata (FVC) 67.7% del predetto, rapporto FEV₁/FVC 96.3% e flusso espiratorio forzato al 50% della FVC (MEF₅₀) pari al 55.8% del predetto (Figura 1). Sono stati quindi misurati i volumi polmonari statici con il metodo del *wash-out* dell'azoto, con riscontro di una capacità polmonare totale (TLC) pari al 57.1% del predetto, una capacità funzionale residua (FRC) pari al 28.7% del predetto, un volume residuo (RV) pari al 46.1%

Fig. 1.



del predetto ed un *Lung Clearance Index* (LCI) pari al 275.5%, che confermavano il quadro di tipo restrittivo e la presenza di disomogeneità della ventilazione polmonare. La capacità di diffusione alveolo capillare, determinata con la tecnica del respiro singolo con monossido di carbonio (DLCO), risultava ai limiti inferiori della norma (78.2%). Le prove allergiche cutanee rivelavano una positività per parietaria, *alternaria tenuis* e per i pollini delle graminacee e dell'olivo. Pertanto sono stati prescritti terapia di fondo con CSI per tre mesi (budesonide alla dose di 200 mcg due volte/die) e salbutamolo (400 mcg al bisogno per via inalatoria). Al termine della terapia, il ragazzo riferiva saltuari episodi di tosse secca e le prove di funzionalità respiratoria (PFR) confermavano il precedente quadro funzionale di tipo restrittivo. Il test da sforzo massimale, eseguito su treadmill, metteva in evidenza una discreta tolleranza allo sforzo, assenza di aritmie e parametri spirometrici determinati prima e dopo il test privi di variazioni significative.

La pulsossimetria evidenziava valori di saturazione transcutanea di O₂ nella norma a riposo e durante il test da sforzo. Per la persistenza del quadro clinico e funzionale, il ragazzo eseguiva esami ematici di routine, esami infettivologici ed immunologici (immunoglobuline sieriche e sottopopolazioni linfocitarie) e profilo autoimmune con anticorpi antinucleo, anticorpi anti antigeni nucleari estraibili, fattore reumatoide, anticorpi anti DNA nativo, anticorpi anti-car-

diolipina ed anticorpi anti-citoplasma dei neutrofilo, tutti risultati nei limiti della norma. L'intradermoreazione di Mantoux ed il test del sudore risultavano negativi.

Dagli esami di laboratorio emergeva anche che il ragazzo era portatore in omozigosi di mutazione della metilen-tetraidrofolato reduttasi e presentava livelli elevati di omocisteina. Tale mutazione può essere associata ad un'elevata incidenza di complicanze tromboemboliche.

Inoltre la tomografia computerizzata ad alta risoluzione del polmone non evidenziava addensamenti, noduli o bronchiectasie, ma solo un minimo ispessimento delle cuffie peribronchiali e non venivano riscontrate anomalie della parete toracica. L'elettrocardiogramma (ECG) e l'Holter ECG delle 24 ore erano risultati nei limiti della norma; l'ecocardiogramma mostrava pervietà del forame ovale emodinamicamente non significativa ed insufficienza tricuspide di grado lieve con stima della pressione in arteria polmonare di circa 35 mmHg (valore normale: ≤ 25 mmHg).

La scintigrafia polmonare aveva mostrato un quadro suggestivo di ipoperfusione polmonare bilaterale con deficit perfusionale plurisegmentale, prevalentemente a carico del polmone di destra.

Dal percorso diagnostico clinico e strumentale emergevano quindi i dati di una scarsa sintomatologia riferita dal paziente, un accrescimento ai limiti superiori della norma, un quadro di iniziale ipertensione polmonare ed un deficit ventilatorio di tipo restrittivo persistente nonostante la terapia di fondo eseguita.

È necessario sottolineare che i deficit polmonari di tipo restrittivo, poco frequenti in età pediatrica, sono caratterizzati da un'omogenea riduzione dei volumi polmonari statici ed una ridotta *compliance* polmonare o della parete toracica, con un incremento del gradiente pressorio che determina un aumento del lavoro respiratorio (1). Nel nostro paziente numerose ipotesi diagnostiche si prospettavano, poiché in età pediatrica diverse patologie possono causare un deficit restrittivo polmonare: fibrosi polmonare, polmoniti interstiziali, versamenti pleurici, masse tumorali mediastiniche, bolle enfisematose, cisti congenite, anomalie della gabbia toracica, cifoscoliosi, malattie neuromuscolari e le fasi più avanzate della fibrosi cistica.

Tuttavia le indagini di laboratorio e strumentali eseguite avevano escluso molte di queste ipotesi diagnostiche.

Anche l'ipertensione polmonare è una patologia difficilmente riscontrabile in età pediatrica (2). Può avere un'origine idiopatica oppure essere secondaria a cardiopatie congenite, malattie del connettivo, valvulopatie e/o disfunzione del ventricolo sinistro, malattie respiratorie (brocopneumopatie croniche ostruttive), interstiziopatie, apnee notturne o tromboembolie croniche. Il nostro paziente non presentava i segni o sintomi tipici dell'ipertensione polmonare, rappresentati usualmente da dispnea, all'inizio durante l'esercizio e poi a riposo, astenia, vertigini, sincope, dolore toracico, edemi degli arti inferiori, ascite, cianosi delle labbra e della cute, palpitazioni o tachicardia.

All'età di 14 anni con un quadro clinico polmonare ancora in via di definizione, il nostro paziente eseguiva una visita pediatrica, durante la quale veniva riscontrato un varicocele sinistro di I grado ed un ridotto volume testicolare rispetto all'età anagrafica, successivamente confermati da un *videat* chirurgico ed endocrinologico.

Dagli esami di laboratorio eseguiti emergevano ridotti valori del testosterone plasmatico ed il test di stimolo con luteotropina evidenziava un ipogonadismo ipergonadotropo. La presenza del cariotipo 47, XXY ha consentito di fare diagnosi di sindrome di Klinefelter (SK) (2).

La SK è una condizione genetica comune, con una prevalenza di 1 su 450 soggetti di sesso maschile. È causata dalla presenza di uno o più cromosomi X soprannumerari ed è stata descritta nel 1942 con un fenotipo clinico tipicamente caratterizzato da alta statura, eunucoidismo, ginecomastia, ridotto volume testicolare ed infertilità. La maggior parte dei soggetti presenta il cariotipo 47, XXY; tuttavia il 20% ha una forma variante che più comunemente è rappresentata da un numero maggiore di cromosomi X (per esempio 48, XXXY) oppure dal mosaicism per due o più popolazioni cellulari (per esempio 46, XY/47, XXY), che da luogo ad un fenotipo meno severo (3,4). Al contrario, la presenza di un numero maggiore di cromosomi X dà luogo

ad un fenotipo più grave della malattia e a difficoltà nell'apprendimento più marcate (5). La SK è associata ad un aumentato rischio di numerose comorbidità, le più frequenti delle quali sono: ipotiroidismo, tumore della mammella, tumore del mediastino, Lupus Eritematoso Sistemico, depressione, epilessia, osteoporosi, tromboembolia venosa, sindrome metabolica, diabete di tipo 2, patologie polmonari, anemia, embolia polmonare, obesità e fratture. Diverse patologie polmonari sia ostruttive sia restrittive sono state correlate a questa sindrome, anche se non sempre è possibile associarle alla malattia di base. I pochi lavori scientifici eseguiti fino ad ora al riguardo mostrano un'elevata incidenza di difetti prevalentemente di tipo restrittivo più che di tipo ostruttivo (6). Il deficit di tipo restrittivo polmonare in questi pazienti è stato solitamente attribuito ad anomalie della parete toracica, deformità ossee, alterazione della *compliance* della parete toracica, riduzione della forza dei muscoli respiratori o alterazioni del parenchima polmonare (7). Anche l'obesità, comunemente riscontrata in questi pazienti, può contribuire a determinare il quadro di restrizione polmonare. Nel nostro paziente la causa del quadro di tipo restrittivo potrebbe essere legata al deficit di testosterone, che interferisce con la maturazione ossea e determina debolezza muscolare ed una diminuita elasticità della matrice del polmone con conseguente riduzione del ritorno elastico (8,9). Il ragazzo ha iniziato terapia ormonale sostitutiva con testosterone (250 mg i.m./mese) ancora in corso. La spirometria, eseguita dopo 6 mesi dall'inizio della terapia ormonale, ha mostrato un parziale miglioramento del deficit ventilatorio restrittivo (FEV₁ 70.8% del predetto, FVC 72.8% del predetto, FEV₁/FVC 97.9% e MEF₅₀ 62.9% del predetto). Questo caso clinico dimostra che un accurato esame obiettivo e le PFR sono state fondamentali per iniziare il percorso diagnostico. Successivamente gli esami di laboratorio mirati hanno confermato la diagnosi e ci hanno permesso di iniziare una appropriata terapia sostitutiva. Riteniamo che le PFR possano svolgere un ruolo fondamentale per il corretto *follow up* e confermare l'efficacia della terapia.

BIBLIOGRAFIA

- (1) La Grutta S. *La spirometria nel bambino collaborante*. Pneumologia Pediatrica 2006; 22: 33-41.
- (2) Ivy DD, Abman SH, Barst RJ et al. *Pediatric pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 2013 Dec 24;62: S117-126.
- (3) Bourke E, Herlihy A, Snow P, et al. *Klinefelter syndrome - a general practice perspective*. Aust Fam Physician. 2014 43: 38-41.
- (4) Rey RA, Gottlieb S, Pasqualini T, et al. *Are Klinefelter boys hypogonadal?* Acta Paediatrica 2011;100:830-838.
- (5) Boada R, Janusz J, Hutaff-Lee C, et al. *The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: A review of the literature including genetic and hormonal factors*. Dev Disabil Res Rev 2009;15:284-294.
- (6) Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. *Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study*. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:622-626.
- (7) Daly JJ, Hunter H, Rickards DF. *Klinefelter's syndrome and pulmonary disease*. Am Rev Respir Dis 1968; 98:717-719.
- (8) Morales P, Furest I, Marco V, et al. *Pathogenesis of the Lung in Restrictive Defects of Klinefelter's Syndrome*. Chest 1992; 102:1550-1552.
- (9) Huseby JS, Petersen D. *Pulmonary function in Klinefelter's syndrome*. Chest 1981; 80:31.