

# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

## CASI CLINICI COMPLESSI IN PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

Un tredicenne con “asma grave” e una curva  
flusso-volume caratteristica

La bambina che “dimentica” di respirare:  
pensa alla Sindrome da Ipoventilazione  
Centrale Congenita (CCHS)

Sindrome delle apnee ostruttive  
nel sonno (OSAS) in età pediatrica:  
ipertrofia adeno-tonsillare ma non solo

Quando Policitemia e Dispnea  
da sforzo non sono asma

Emosiderosi polmonare idiopatica (iph)  
in età pediatrica: una diagnosi spesso insidiosa

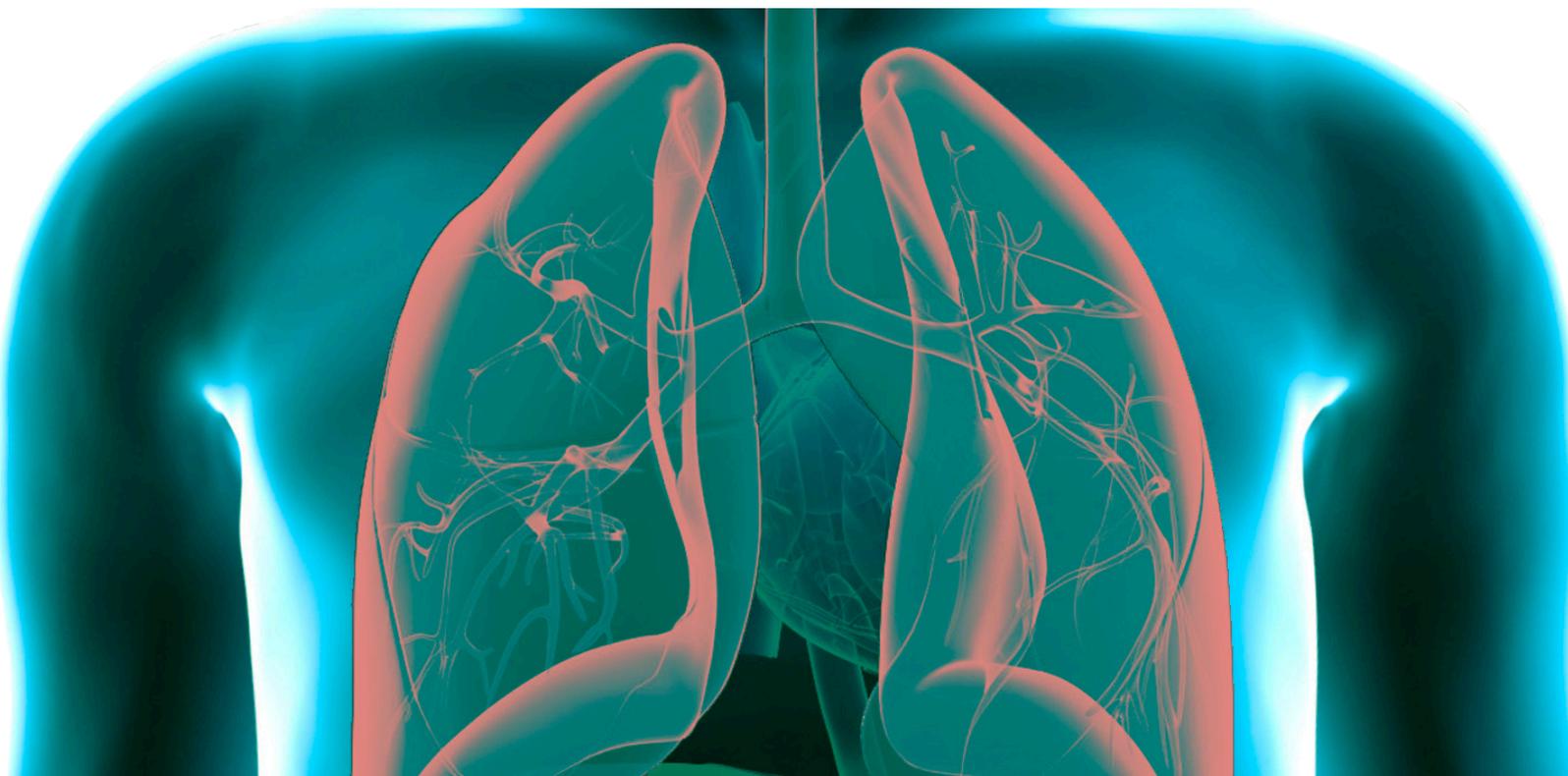
Un caso di polmonite “complicata”

Tosse cronica: un sintomo comune  
che può nascondere una patologia rara

Cisti polmonari: “la lunga marcia”

Un caso di tubercolosi disseminata  
con malnutrizione e ascite in una bambina di  
2 anni: considerazioni cliniche e diagnostiche

La clinica non mente



# INDICE

## Editoriale

---

### Un tredicenne con “asma grave” e una curva flusso-volume caratteristica

---

Massimo Pifferi, Maria Elisa Di Cicco, Serena Gracci, Isabella Spadoni, Davide Caramella, Paolo Bonazza, Diego Peroni

### La bambina che “dimentica” di respirare: pensa alla Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita (CCHS)

---

Annalisa Allegorico, Nicola Ullmann, Maria Giovanna Paglietti, Federica Porcaro, Claudio Cherchi, Renato Cutrera

### Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) in età pediatrica: ipertrofia adeno-tonsillare ma non solo

---

Luana Nosetti, Letizia Angela Fumagalli, Annalisa Bosco, Alessandra Cristina Niespolo, Marco Zaffanello, Massimo Agosti

### Quando Policitemia e Dispnea da sforzo non sono asma

---

Eleonora Rotondo, Laura Sgrazutti, Marina Attanasi, Marianna Immacolata Petrosino, Francesco Chiarelli, Sabrina Di Pillo

### Emosiderosi polmonare idiopatica (iph) in età pediatrica: una diagnosi spesso insidiosa

---

Mara Lelii, Barbara Madini, Carmela Pensabene, Laura Senatore, Giovanna Chidini, Raffaella Pinzani, Maria Francesca Patria

### Un caso di polmonite “complicata”

---

Francesca Patanè, Giulia Salomone, Giulia Pecora, Bruna Scalia, Maria Papale, Sara Manti, Giuseppe Fabio Parisi, Salvatore Leonardi

### Tosse cronica: un sintomo comune che può nascondere una patologia rara

---

Francesca Diana Vincenzo D’Alessandro, Gaetano Palma, Giuseppe Comentale, Leonardo Radice, Melissa Borrelli, Francesca Santamaria

### Cisti polmonari: “la lunga marcia”

---

Andrea Farolfi, Giulia Cammi, Giovanna Riccipetioni, Steven Rothemberg, Sara Costanzo, Nadia Puma, Salvatore Zirpoli, Gian Vincenzo Zuccotti

# Pneumologia Pediatria

Volume 19, n. 75 - settembre 2019

## Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

## Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Nicola Ullmann (Roma)

## 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.gianninieditore.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 2019 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di novembre 2019

**Un caso di tubercolosi disseminata con  
malnutrizione e ascite in una bambina di 2 anni:  
considerazioni cliniche e diagnostiche**

---

Francesco Miconi, Federica Celi, Susanna Esposito

48

**La clinica non mente**

---

Sonia Bianchini, Susanna Esposito

52

# La bambina che “dimentica” di respirare: pensa alla Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita (CCHS)

*The child who “forgets” to breathe: think about Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS)*

**Annalisa Allegorico<sup>1</sup>, Maria Giovanna Paglietti<sup>2</sup>, Nicola Ullmann<sup>2</sup>, Federica Porcaro<sup>2</sup>, Claudio Cherchi<sup>2</sup>, Renato Cutrera<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

<sup>2</sup> U.O.C. Broncopneumologia, Area Semintensiva Pediatrica Respiratoria, Medicina del Sonno e Ventilazione a Lungo Termine, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-IRCCS, Roma

**Corrispondenza:** Nicola Ullmann **e-mail:** nicola.ullmann@opbg.net

**Riassunto:** La sindrome da ipoventilazione centrale congenita è un raro disordine genetico del sistema nervoso autonomo, caratterizzato da ipoventilazione alveolare. I pazienti affetti sono incapaci di percepire l'ipercapnia e rispondere ad essa con il fisiologico aumento della ventilazione, soprattutto durante il sonno. La diagnosi è confermata dall'identificazione di mutazioni a carico del gene *PHOX2B*. Circa il 90% dei pazienti presenta una mutazione in eterozigosi del gene *PHOX2B* caratterizzata dall'espansione di polialanina (PARM). Nel restante 10% dei casi, la mutazione si caratterizza per inserzioni o delezioni di un nucleotide nell'esone 3 di *PHOX2B*, ovvero per mutazioni *frameshift*, nonsense e missenso degli esoni 1 e 2 [mutazioni non-PARM (NPARM)]. La severità del fenotipo clinico è direttamente correlata al numero di espansioni di polialanina, oltre che dalle mutazioni tipo NPARM.

**Parole chiave:** sindrome da ipoventilazione centrale congenita, *PHOX2B*, ventilazione non invasiva, mutazione genica.

**Summary:** Congenital central hypoventilation syndrome is a rare genetic disorder of the autonomic nervous system, characterized by alveolar hypoventilation. Affected patients are unable to perceive and respond to hypercarbia with increased ventilation, especially during sleep. Diagnosis is confirmed by the identification of mutations affecting *PHOX2B* gene. About 90% of patients have a heterozygous mutation of the *PHOX2B* gene characterized by polyalanine expansion (PARM). In the remaining 10% of cases, the mutation is characterized by insertions or deletions of a nucleotide in exon 3 of *PHOX2B*, or by frameshift, nonsense or missense mutations of exons 1 and 2 [non-PARM mutations (NPARM)]. Severity of the clinical phenotype is directly related to the number of polyalanine expansions, as well as to NPARM-like mutations.

**Keywords:** Congenital central hypoventilation syndrome, *PHOX2B*, non-invasive ventilation, gene mutation.

## CASO CLINICO

N. giungeva all'età di 8 mesi presso il dipartimento di emergenza e accettazione del nostro ospedale per il riscontro di episodi di apnea associati a desaturazione e cianosi, che si risolvevano spontaneamente al risveglio. Alla raccolta anamnestica emergeva una storia di sofferenza perinatale e *distress* respiratorio, con necessità di intubazione oro-tracheale e ventilazione meccanica nei successivi 15 giorni di vita. Per la comparsa di episodi di apnea e cianosi, venivano eseguiti approfondimenti neurologici, che includevano lo studio dell'attività elettrica cerebrale (nella norma) e la risonanza magnetica cerebrale, che mostrava ipoplasia del corpo calloso, lieve ventricolomegalia ed ampliamento degli spazi subaracnoidei. All'età di due mesi di vita, seguiva altresì la comparsa di strabismo convergente bilaterale. La piccola veniva dimessa all'età di due mesi e mezzo.

Dopo un periodo di apparente benessere della durata di circa un mese, seguiva la ricomparsa degli episodi di apnea prolungata associati a desaturazione e cianosi. La bambina veniva, pertanto, condotta presso il nostro ospedale, ove venivano eseguiti accertamenti diagnostici finalizzati ad escludere una patologia cardiovascolare [elettrocardiogramma (ECG) ed ecocar-

diografia], neurologica (ecografia cerebrale ed elettroencefalogramma prolungato) o metabolica (dosaggio degli aminoacidi sierici ed urinari, degli acidi organici, del lattato e delle isoforme della transferrina) quale causa dei disturbi riferiti. Ad eccezione dell'ecografia cerebrale – il cui esito risultava compatibile con esiti di sofferenza perinatale di tipo ipossico-ischemico – i restanti accertamenti risultavano negativi. Il monitoraggio poligrafico notturno mostrava la presenza di 20 apnee centrali per ora di sonno, della durata massima di 29 secondi, e 92 desaturazioni, con *nadir* fino al 23%. Lo studio capnografico mostrava, inoltre, la presenza di ipercapnia associata. In considerazione del quadro di apnee notturne centrali associate a desaturazione ed ipercapnia, si avviava la ventilazione non invasiva (NIV) durante le ore di sonno. Nel sospetto di una sindrome da ipoventilazione centrale congenita (*Congenital Central Hypoventilation Syndrome*, CCHS), veniva effettuata l'indagine genetica per la ricerca di mutazioni del gene *PHOX2B*, che evidenziava una mutazione caratterizzata dall'espansione di polialanina (PARM), con espansione di alanine da 20 a 26 sull'esone 3; l'assenza di tale mutazione sui campioni di DNA di origine materna e paterna permetteva di definire l'insorgenza *de novo* della mutazione. Poiché è nota l'associazione della sindrome di Ondine con turbe del ritmo cardiaco, disganglionosi intestinale e tumori della cresta neurale, la piccola veniva sottoposta a monitoraggio ECG-holter, radiografia del torace, ecografia addominale, valutazione del *fundus oculi*, dosaggio delle catecolamine urinarie e ricerca del sangue occulto fecale, risultati nella norma.

Durante la degenza venivano ripetuti diversi monitoraggi saturimetrici e della CO<sub>2</sub> in NIV, al fine di ottimizzare il *setting* ventilatorio e dunque migliorare la *compliance* alla NIV e gli scambi gassosi durante il sonno. Verificata l'adeguatezza del *setting* ventilatorio, la buona *compliance* alla NIV e la corretta gestione familiare del presidio fornito, la piccola veniva dimessa con l'indicazione a proseguire la NIV durante il sonno, ritornando poi a controllo a distanza di 4 mesi.

## DISCUSSIONE

Il caso proposto descrive una entità clinica rara e, pertanto, spesso non riconosciuta, quale è la CCHS. Essa, meglio nota come sindrome di Ondine da un'antica leggenda germanica, presenta una prevalenza stimata di 1 caso ogni 200,000 nati vivi in America. La diagnostica differenziale prevede l'esclusione di problematiche cardiache, neurologiche e polmonari quali cause sottostanti gli episodi di apnea, ipossiemia e ipercapnia (1). Sebbene l'esordio della sintomatologia si verifichi più spesso in età neonatale (per immaturità del sistema nervoso centrale, nonché del centro del respiro), talvolta i sintomi si manifestano oltre l'anno di vita (2). Al quadro di ipoventilazione alveolare centrale si associano, talora, segni e sintomi aggiuntivi di disregolazione autonoma (alterazione della pressione arteriosa sistemica, alterazioni del ritmo cardiaco ed ipoglicemia grave). Il morbo di Hirschsprung e i tumori della cresta neurale sono riportati rispettivamente nel 15-20% e nel 5-10% dei pazienti affetti (2).

Le indagini strumentali richieste ai fini di un corretto inquadramento diagnostico prevedono: 1) il monitoraggio poligrafico notturno (identificazione degli episodi di ipoventilazione/apnea centrale); 2) il monitoraggio capnografico notturno (rilevazione dell'ipercapnia durante il sonno); 3) l'indagine genetica (rilevazione delle mutazioni a carico del gene *PHOX2B*). Quest'ultima, secondo quanto proposto dalle linee guida dell'*American Thoracic Society*, è condizione necessaria per porre diagnosi di CCHS (3). Qualora il "test di *screening* per le mutazioni *PHOX2B*" dovesse risultare negativo in un paziente con forte sospetto di sindrome di Ondine, è possibile procedere con il sequenziamento dell'intero gene (*PHOX2B sequencing test*) al fine di rilevare le mutazioni meno frequenti. L'estensione delle indagini genetiche ai genitori ed ai germani è richiesta ai fini di una migliore definizione delle modalità di trasmissione genica, oltre che della rilevazione di fenotipi a minore espressività clinica (4).

Poiché non esiste una terapia curativa, la gestione terapeutica consiste nel supportare l'attività ventilatoria nel periodo in cui essa sfugge al controllo del centro del respiro. In tal senso, l'uti-

lizzo di ventilatori meccanici non invasivi garantisce un adeguato scambio gassoso durante le ore di sonno. La finalità del trattamento consiste nell'assicurare un'adeguata ventilazione sia in veglia, sia in sonno, oltre che nel prevenire le morbidità secondarie all'ipossiemia o all'ipercapnia non trattate.

La modalità ventilatoria a cui il paziente deve essere sottoposto dovrà essere stabilita sulla base dei seguenti punti: 1) età del paziente; 2) severità del fenotipo clinico; 3) *compliance* del paziente; 4) *compliance* familiare; 5) esperienza del centro specializzato presso il quale il paziente è in cura (1). Di seguito si riportano le modalità ventilatorie attualmente in uso:

- ventilazione meccanica invasiva tramite tracheostomia;
- ventilazione con maschera o NIV;
- stimolazione diaframmatica;
- ventilazione a pressione negativa.

È importante ricordare che durante periodi di forte stress, in corso di infezioni o in caso di procedure che richiedono sedazione o anestesia, i pazienti possono incorrere in problematiche respiratorie. I pazienti affetti da CCHS non hanno la percezione della dispnea e possono non manifestare difficoltà respiratoria. Pertanto è importante, durante le ore di sonno, monitorare la saturazione tramite l'utilizzo di un pulsossimetro e controllare periodicamente che il supporto ventilatorio riesca ad evitare quadri di ipercapnia.

## CONCLUSIONI

La sindrome di Ondine è una malattia rara e poco riconosciuta. Il fenotipo clinico classico si caratterizza per episodi di apnea, desaturazioni e cianosi in epoca neonatale. Pertanto, in presenza di quadri clinici suggestivi di ipoventilazione alveolare congenita è indicato il monitoraggio poligrafico e capnografico notturno, che, di concerto con l'analisi del gene *PHOX2B*, permette il corretto inquadramento diagnostico, nonché l'avvio dell'intervento terapeutico più appropriato, finalizzato a prevenire la morbidità e mortalità secondarie alla patologia.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, et al. An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 626–644.
- (2) Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in *PHOX2B*. *Am J Med Genet A* 2003; 123: 267-278.
- (3) American Thoracic Society. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 368-373.
- (4) Jennings LJ, Yu M, Rand CM, et al. Variable human phenotype associated with novel deletions of the *PHOX2B* gene. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 153–161.