

# 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

# 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**

***Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia***

**Corrispondenza:** Gian Luigi Marseglia **email:** gl.marseglia@smatteo.pv.it

**Riassunto** La granulomatosi di Wegener (WG), recentemente ridenominata granulomatosi con poliangerite, è una vasculite necrotizzante autoimmune che coinvolge principalmente i vasi di piccolo e medio calibro. La triade clinica composta da infiammazione delle alte e basse vie aeree e malattia renale è caratteristica ed insieme alla positività degli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofilari (ANCA) permette di porre il sospetto diagnostico di WG. L'esordio della malattia è spesso subdolamente caratterizzato da dispnea, tosse cronica e sintomi costituzionali, ma talvolta, come nel caso descritto, può avere un esordio fulminante con emorragia polmonare, ostruzione delle alte vie aeree o insufficienza renale.

**Parole chiave:** granulomatosi di Wegener, granulomatosi con poliangerite, vasculite, emorragia polmonare.

**Key words:** Granulomatosis with Polyangitis, Wegener's granulomatosis, vasculitis, dyspnea, pulmonary hemorrhage.

---

## CASO CLINICO

Una ragazza di 14 anni è giunta alla nostra osservazione in pronto soccorso pediatrico per tosse e febbre da 3 giorni associata ad artralgie diffuse. In anamnesi venivano riferiti soltanto ostruzione nasale persistente, mai indagata, ed un unico episodio di polmonite all'età di 13 anni trattato con antibiotico terapia a domicilio.

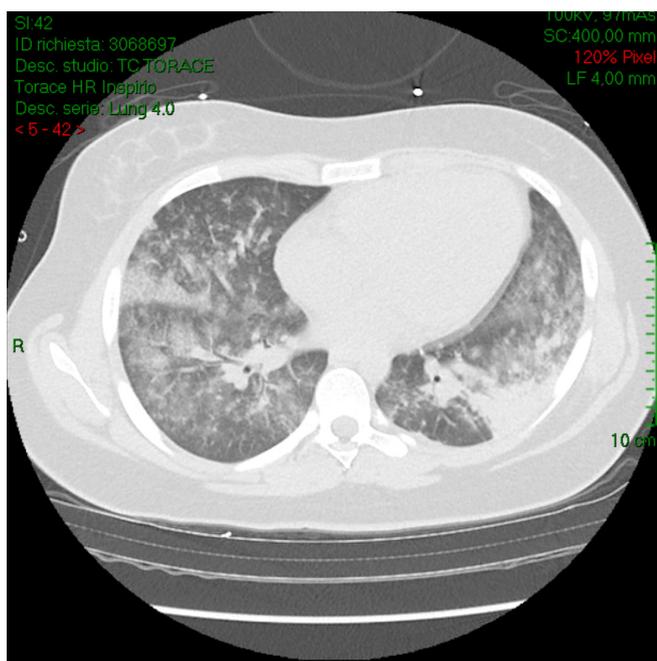
Aveva eseguito le vaccinazioni di legge, non venivano riferite allergie o altre patologie degne di nota neanche all'anamnesi familiare e l'accrescimento era stato regolare.

Alla prima osservazione la ragazza si presentava in discrete condizioni generali, non era dispnoica, ed all'auscultazione del torace erano udibili rantoli bilaterali; la restante obiettività clinica era nei limiti di normalità. La temperatura corporea era 39°C. È stata quindi eseguita la radiografia del torace che mostrava la presenza di addensamenti parenchimali polmonari bilaterali; sono stati inoltre eseguiti esami ematochimici con riscontro di leucocitosi neutrofila (globuli bianchi: 14,130/ml; neutrofilari: 11,800/ml), incremento degli indici di flogosi (proteina C reattiva = 18,74 mg/dl, v.n. < 0.5 mg/dl; velocità di eritrosedimentazione: 75 mm/h). La ragazza è stata ricoverata in reparto di degenza ordinaria e sottoposta a duplice terapia antibiotica (cefalosporina di III generazione e macrolide) con iniziale sfebbramento. Dopo circa 48 ore si è assistito ad un improvviso e rapido decadimento delle condizioni generali con ricomparsa della febbre (temperatura corporea > 39°C), tosse produttiva, dispnea ingravescente e grave ipossia.

La paziente è stata sottoposta a tomografia computerizzata del torace che ha mostrato peggioramento radiologico con "immagini a vetro smerigliato bilaterali" (figura 1), e per la gravità del quadro è stata trasferita nel reparto di Rianimazione.

Dopo un parziale miglioramento con casco CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) in termini di ossigenazione, per insorgenza di emottisi è stata effettuata intubazione naso-tracheale con immediata evidenza di secrezioni a marea montante e difficoltà alla ventilazione pertanto è stata eseguita una broncoscopia che ha evidenziato la presenza di alveolite emorragica. È stata quindi impostata ventilazione protettiva ad elevata PEEP (*Positive End-Expiratory*

**Fig. 1.** Infiltrati polmonari bilaterali a vetro smerigliato alla TC del torace.



tuate valutazione clinico-endoscopica, che ha evidenziato la presenza di rinite crostosa, e TC del massiccio facciale che è risultata nella norma. È stata infine eseguita valutazione neurologica con risonanza magnetica dell'encefalo, che è risultata anch'essa nella norma.

La contemporanea presenza di alveolite emorragica con insufficienza respiratoria e necessità di ventilazione meccanica, interessamento renale, positività dei c-ANCA e rinite crostosa ha permesso di porre la diagnosi di granulomatosi di Wegener (WG).

## DISCUSSIONE

La WG, recentemente ridenominata granulomatosi con poliangiite, è una vasculite necrotizzante autoimmune che coinvolge principalmente i vasi di piccolo e medio calibro. L'incidenza annuale nell'adulto è stimata di circa 1:100.000 ed il 90% dei pazienti sono caucasici. Nei bambini l'incidenza è di circa 0,1:100.000, con prevalenza nel sesso femminile e nella seconda decade di vita (1). L'eziologia è tuttora sconosciuta; tuttavia la presenza costante di positività degli ANCA e la risposta alla terapia immunosoppressiva depongono per una patogenesi di tipo autoimmune.

Diversi studi recenti hanno dimostrato un ruolo patogenetico degli ANCA in diversi tipi di vasculite (Tabella 1). Questi autoanticorpi possono essere diretti verso la proteinasi-3 dei granuli dei neutrofili (PR3-ANCA) e/o verso la mieloperossidasi (MPO-ANCA). Il loro legame con antigeni specifici sui neutrofili ne causa l'attivazione con conseguente innesto del burst ossidativo e degranolazione di prodotti tossici che portano al danno tissutale. Dal punto di vista istopatologico, la WG è caratterizzata da una vasculite necrotizzante dei piccoli vasi sanguigni senza deposizione di immunocomplessi (pauci-cellulare). La WG si distingue dalle altre vasculiti – ANCA – associate per la positività specifica dei c-ANCA e per la presenza di granulomi. La triade clinica composta da infiammazione delle alte e delle basse vie aeree e da malattia renale è caratteristica della WG ed è stata descritta in letteratura in quattro serie di casi pediatrici (2-5). L'esordio è spesso subdolamente caratterizzato da dispnea, tosse cronica e sintomi costituzionali, ma talvolta, come nel caso descritto, può avere un esordio fulminante con emorragia polmonare, ostruzione delle alte vie aeree o insufficienza renale.

L'intervallo medio dall'insorgenza dei sintomi alla diagnosi è di 2,7 mesi (range 0-49 mesi) (2).

Pressure) con necessità continua di sedazione e curarizzazione.

Gli accertamenti microbiologici e virologici non hanno evidenziato una possibile origine infettiva del quadro.

Per il riscontro contestuale di positività degli anticorpi anti-citoplasma dei granulociti neutrofili (c-ANCA) e di peggioramento della funzionalità renale (creatinemia fino a 1,1 mg/dl, proteinuria da 6 a >14 g/24 ore con diuresi conservata), necessitante di cicli di terapia sostitutiva extrarenale continua, è stato posto il sospetto di patologia reumatologica ed è stata intrapresa terapia steroidea ed immunosoppressiva (dapprima con ciclofosfamide e successivamente con Rituximab, farmaco biologico anti-proteina CD20) con progressivo miglioramento clinico, laboratoristico e radiologico.

Al fine di escludere un interessamento otorinolaringoiatrico in considerazione del riferito senso di ostruzione nasale, sono state effet-

**Tab. 1. Associazioni comuni tra patologie e anticorpi diretti verso antigeni citoplasmatici dei neutrofili (ANCA).**

Antigeni	Pattern ANCA	Patologia associata	Frequenza %
PR3	c-ANCA	Granulomatosi di Wegener/ Granulomatosi con polian- gioite	30-90
		Sindrome di Churg-Strauss	25-50
MPO	p-ANCA	Poliarterite microscopica	25-75
		Colite ulcerativa	40-80
		Colangite sclerosante	65-85
		Malattia di Crohn	10-40
BPI	ANCA	Fibrosi cistica	80-90
Actina	p-ANCA	Epatite autoimmune tipo 1	70-75

ANCA, anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili; PR3, proteinasi-3; MPO, mieloperossidasi; BPI, proteina di incremento dell'attività battericida; c-ANCA, ANCA anti-citoplasma; p-ANCA, ANCA perinucleare.

La maggior parte dei bambini ha un coinvolgimento multiorgano. I sintomi clinici più frequenti sono malessere generalizzato, mialgia, artralgia, anoressia, perdita di peso e febbre (89% dei casi); può essere presente coinvolgimento polmonare (80%), delle alte vie aeree (80%) e renale (75%). Meno frequentemente è presente un interessamento oculare (37%), cutaneo (35%), gastrointestinale (42%), muscolo-scheletrico (57%) o del sistema nervoso centrale (25%) (2). Gli esami di laboratorio mostrano un aumento dei globuli bianchi, anemia normocromica normocitica, trombocitosi, aumento degli indici di flogosi, incremento della creatinemia ed anormalità dell'esame delle urine con proteinuria, ematuria e cilindri di globuli rossi. Gli ANCA sono presenti nel 89% dei bambini con un pattern citoplasmatico all'immunofluorescenza (c-ANCA) nel 86% dei casi, di cui il 68% è positivo per gli anti-PR3 (3).

I sintomi polmonari all'esordio sono rappresentati da dispnea e tosse cronica in più della metà dei bambini affetti (2,3). Ipossia con necessità di ossigenoterapia è presente nel 19% dei casi (2). L'emottisi può essere il primo segno di un interessamento necrotizzante della mucosa delle vie aeree o di un'emorragia polmonare diffusa. Sintomi come dispnea, raucedine e stridore possono suggerire una stenosi sottoglottica; quest'ultima sembra essere più frequente nella popolazione pediatrica che in quella adulta, tanto da essere inclusa come criterio nella nuova classificazione EULAR/PReS (*European League against Rheumatism/Pediatric Rheumatology European Society*) (6).

L'interessamento delle alte vie aeree include scolo nasale purulento da sinusite cronica, ulcerazioni o perforazioni del setto nasale, otite media, mastoidite, perdita dell'udito, ulcere orali e danneggiamento della cartilagine nasale con conseguente deformità (naso a sella).

Circa la metà dei bambini può avere anomalie radiografiche al torace; i noduli polmonari, seguiti da infiltrati parenchimali fissi a vetro smerigliato, sono i più frequenti. Possono essere presenti anche cavitazioni, linfadenopatie - mediastiniche, effusioni pleuriche e pneumotorace.

La TC polmonare è più sensibile della radiografia nell'identificazione dei piccoli noduli e delle opacità a vetro smerigliato. Uno studio pediatrico ( $n=18$ ) ha dimostrato la presenza di noduli, anomalie a vetro smerigliato ed opacizzazione degli spazi aerei rispettivamente nel 90%, 52% e 45% dei casi di nuova diagnosi (7). I noduli tendono ad essere multipli (il 69% dei soggetti ha più di 5 noduli), di diametro maggiore di 5 mm e cavitati nel 17% dei casi. Le opacità degli spazi aerei sono solitamente correlate all'evidenza clinica di emorragia polmonare (7).

La TC del massiccio facciale può essere utile nel definire il coinvolgimento delle alte vie aeree, in particolare l'opacizzazione dei seni paranasali e la distruzione delle strutture ossee.

Le prove di funzionalità respiratoria possono essere anormali nel 42% dei casi, con un pattern ostruttivo, restrittivo o misto (2). L'esecuzione della broncoscopia è di fondamentale importanza nel riconoscimento dei primi segni di malattia in un bambino con tosse e sintomi non specifici; l'eritema della mucosa, l'edema, le ulcerazioni, l'emorragia, i noduli, le perforazioni

sottomucosali, le bande sinechiali e le stenosi delle vie aeree sono tutti elementi descritti nella popolazione pediatrica (2-5).

Il coinvolgimento renale è tipicamente più tardivo ed è caratterizzato da un quadro di glomerulonefrite rapidamente progressiva con ematuria e proteinuria. Localizzazioni meno frequenti includono la cute, il sistema nervoso centrale, il cuore, le ghiandole salivari, gli occhi e le cavità orbitarie, la mammella, il tratto gastrointestinale, la milza, l'ipofisi, la tiroide e il tratto urogenitale. La diagnosi di WG è basata sull'associazione di caratteristiche cliniche (sindrome vasculitica polmonare-renale), presenza di *markers* sierologici (c-ANCA) e riscontri istopatologici caratteristici (infiammazione granulomatosa di piccole-medie arterie, capillari o piccole vene e/o glomerulonefrite necrotizzante pauci-immune). Recentemente sono stati definiti e approvati i criteri clinici di diagnosi per la WG nell'infanzia da una *consensus* congiunta europea EULAR/PReS (Tabella 2) (6).

La diagnosi differenziale include infezioni (micobatteri, funghi o elminti), malattie neoplastiche, sarcoidosi e, nei bambini più piccoli, malattia granulomatosa cronica. Le manifestazioni polmonari da colite ulcerosa ANCA positiva possono mimare quelle della WG. Infine, bisogna tenere in considerazione anche altre forme di vasculite che possono manifestarsi come sindromi polmonari-renali, come ad esempio la sindrome di Goodpasture, il lupus eritematoso sistemico, malattie del tessuto connettivo e la poliarterite nodosa microscopica.

In assenza di terapia, la mortalità ad un anno dalla diagnosi è del 90%.

Il trattamento basato sull'associazione di ciclosporina (2 mg/kg/die) e di prednisone alla dose di 1 mg/kg/die per 4 settimane e poi scalato ad un regime a giorni alterni induce la remissione nel 97% dei pazienti pediatrici. Tale terapia si protrae per un anno circa dopo la remissione, con una riduzione della ciclosporina di 25 mg ogni 2 mesi in assenza di ricaduta, per una durata media totale di terapia citotossica di 28 mesi. A causa della tossicità significativa della ciclosporina, si stanno evolvendo nuove strategie per ridurre la dose cumulativa. Il Rituximab è un farmaco biologico costituito da un anticorpo monoclonale chimerico della classe IgG1 anti-proteina CD20, che determina deplezione B cellulare ed il cui utilizzo è stato approvato per il trattamento delle vasculiti ANCA-associate, tra cui la WG. La dose per l'induzione della remissione e per il trattamento delle ricadute severe della WG è di 375 mg/m<sup>2</sup> alla settimana per 4 settimane. Importanti effetti collaterali associati al trattamento con Rituximab includono immunosoppressione severa da deplezione B cellulare, leucoencefalopatia multifocale progressiva associata alla riattivazione del polimavirus JC, ipogammaglobulinemia, infezioni opportunistiche, neoplasie, reazioni allergiche o anafilattiche e reazioni infusionali.

La prognosi della WG dipende in parte dalle condizioni cliniche e dallo stadio della malattia al momento della diagnosi, il quale potrebbe essere influenzato dall'intervallo tra l'esordio della sintomatologia e la diagnosi. Circa la metà dei pazienti che vanno in remissione presenta una ricaduta entro 5 anni (5). Nella popolazione pediatrica la mortalità è legata alla malattia polmonare o alle infezioni. La morbilità a lungo termine è condizionata dalla presenza di ostruzioni persistenti delle vie aeree, insufficienza renale o effetti collaterali legati alla terapia immunosoppressiva e steroidea.

**Tab. 2. Criteri clinici di diagnosi EULAR/PReS per la granulomatosi di Wegener (WG)**

**Un paziente è affetto da WG se almeno 3 dei seguenti 6 criteri sono presenti:**

**Infiammazione orale, nasale o dei seni paranasali**

**Radiografia o tomografia computerizzata del torace patologica**

**Esame urine patologico, compresa proteinuria significativa**

**Riscontro biotico di infiammazione granulomatosa o GN necrotizzante pauci-immune**

**Stenosi sottoglottica, tracheale o endobronchiale**

**Positività di PR3 ANCA o c-ANCA**

EULAR, European League against Rheumatism; PReS, Pediatric Rheumatology European Society; GN, glomerulonefrite

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, et al. *Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins*. *Lancet* 2002;360:1197-1202.
- (2) Rottem M, Fauci AS, Hallahan CW, et al. *Wegener granulomatosis in children and adolescents: clinical presentation and outcome*. *J Pediatr* 1993;122:26-31.
- (3) Belostotsky VM, Shah V, Dillon MJ. *Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis*. *Pediatr Nephrol* 2002;17:754-761.
- (4) Akikusa JD, Schneider R, Harvey EA, et al. *Clinical features and outcome of pediatric Wegener's granulomatosis*. *Arthritis Rheum* 2007;57:837-844.
- (5) Cabral DA, Uribe AG, Benseler S, et al. *Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood*. *Arthritis Rheum* 2009;60:3413-3424.
- (6) Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. *EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria*. *Ann Rheum Dis* 2010;69:798-806.
- (7) Levine D, Akikusa J, Manson D, et al. *Chest CT findings in pediatric Wegener's granulomatosis*. *Pediatr Radiol* 2007;37:57-62.