



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 8, n. 30

Rivista trimestrale
Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 Pisa
Reg. Trib. PI n. 12
del 3 giugno 2002

Casi clinici per imparare

Organo ufficiale
della Società Italiana per le
Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

www.simri.it

Una grave pleuropolmonite bilaterale <
in una paziente immunocompetente

Una lattante con febbre <
di origine sconosciuta

Un caso di sindrome di Jeune trattato <
con intervento di espansione
toracica laterale

Un caso di ARDS <

Un asma inusuale <

Un caso di iperdistensione acuta <
del polmone sinistro

Immunodeficienza primitiva non <
convenzionale quale causa di
broncopatia cronica ostruttiva
con bronchiectasie: case report

INDICE

SUMMARY

Editoriale	3
<i>View point</i>	
Una grave pleuropolmonite bilaterale in una paziente immunocompetente	4
<i>Severe bilateral pneumonia with pleural effusion in an immunocompetent child</i>	
<i>C. Pedace, A. Schiavino, M. G. Paglietti, I. Trenta, F. Stoppa M. Marano, N. Pirozzi, R. Cutrera</i>	
Una lattante con febbre di origine sconosciuta	10
<i>An Infant with Fever of Unknown Origin (FUO) a case report</i>	
<i>E. Giacomoni, E. Gubellini, M. Mainetti, C. Malaventura, R. Burnelli</i>	
Un caso di sindrome di Jeune trattato con intervento di espansione toracica laterale	14
<i>A case of Jeune syndrome treated with lateral thoracic expansion</i>	
<i>F. Rusalen, P. Gamba, S. Carraro, E. Baraldi</i>	
Un caso di ARDS	20
<i>An ARDS case</i>	
<i>U. Pelosi, D. Firinu, L. Chia, R. Quagliano</i>	
Un asma inusuale	26
<i>An unusual asthma</i>	
<i>G. Beghi, A. Zenga, L. Terracciano, T. Sarratud, A. Fiocchi</i>	
Un caso di iperdistensione acuta del polmone sinistro	31
<i>A case of acute hyperinflation of the left lung</i>	
<i>S. Panigada, G. Losurdo, O. Sacco, M. Dorati, A. Amisano, G. A. Rossi, R. Giacchino</i>	
Immunodeficienza primitiva non convenzionale quale causa di broncopatia cronica ostruttiva con bronchiectasie: case report	36
<i>Unconventional primary immunodeficiency causing chronic obstructive lung disease with bronchiectasis: case report</i>	
<i>F. Cardinale, M. S. Loffredo, I. Chinellato, F. Cristofori, T. Tronci, A. Dellino, F. Di Domenico, M. F. Mastrototaro, A. Cappiello, F. Carella, A. Plebani, L. Armenio</i>	
Lettera al Direttore	41
<i>Letter to Editor</i>	
Congressi	43
<i>Congresses</i>	
Articoli del prossimo numero	45
<i>Forthcoming articles</i>	

Pneumologia Pediatria

Organo ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

Volume 8, n. 30 - Giugno 2008

Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa
Reg.Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

Direttore scientifico

Baraldi Eugenio (Padova)

Codirettori scientifici

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

Segreteria scientifica

Carraro Silvia (Padova)

Comitato editoriale

Barbato Angelo (Padova)

Bernardi Filippo (Bologna)

Cutrera Renato (Roma)

de Benedictis Fernando Maria (Ancona)

Peroni Diego (Verona)

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

Tripodi Salvatore (Roma)

Gruppo Allergologia

coord. Pajno Giovanni (Messina)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno

coord. Brunetti Luigia (Bari)

Gruppo Educazione

coord. Indinnimeo Luciana (Roma)

Gruppo Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie

coord. Midulla Fabio (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria

coord. Verini Marcello (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria

coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

Gruppo Il polmone suppurativo

coord. Canciani Mario (Udine)

Direttore responsabile

Baraldi Eugenio (Padova)

© Copyright 2008 by Primula Multimedia

Editore

Primula Multimedia S.r.L.

Via G. Ravizza, 22/b

56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Tel. 050 9656242; fax 050 3163810

e-mail: info@primulaedizioni.it

www.primulaedizioni.it

Redazione

Minuti Angela

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

La formazione continua... anche attraverso la presentazione di casi clinici

In questo numero di *Pneumologia Pediatrica* abbiamo raccolto alcuni casi clinici particolarmente interessanti. L'intento è quello di presentare da un lato casi clinici apparentemente comuni che nascondono però diagnosi inaspettate, dall'altro patologie complesse che molto raramente ci troviamo a dover gestire.

La presentazione vivace dei casi da parte degli autori ci permette di seguire l'iter diagnostico e il *modus operandi* e, come lettori, abbiamo la possibilità di interrogarci su come avremmo affrontato noi il caso clinico presentato. Tutti gli autori propongono poi una discussione approfondita della diagnosi finale e delle possibili diagnosi differenziali, con il supporto della letteratura più aggiornata.

Sono sicuro che la lettura di questi casi di grande interesse rappresenterà per tutti un'occasione per approfondire le conoscenze su alcune patologie respiratorie pediatriche. Inoltre gli articoli presentati ci danno l'opportunità di prendere in considerazione diagnosi differenziali forse poco frequenti ma che potrebbero rispondere a quel quesito diagnostico che probabilmente ci siamo posti di fronte ad alcuni pazienti incontrati nella nostra pratica clinica.

Auguro a tutti una buona lettura!

Eugenio Baraldi

e-mail: baraldi@pediatria.unipd.it

Claudia Pedace, Alessandra Schiavino, Maria Giovanna Paglietti, Italo Trenta*, Francesca Stoppa*, Marco Marano*, Nicola Pirozzi*, Renato Cutrera

UOC Broncopneumologia, Dipartimento di Medicina Pediatrica; * Dipartimento di Emergenza Accettazione, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Roma

Una grave pleuropolmonite bilaterale in una paziente immunocompetente

Severe bilateral pneumonia with pleural effusion in an immunocompetent child

Parole chiave: polmonite, versamento pleurico, enfisema bollosa, Stafilococco hominis, drenaggio pleurico, ventilazione selettiva monopolmonare

Key words: pneumonia, pleural effusion, bullous emphysema, Staphylococcus hominis, pleural drainage, single lung ventilation

Accettato per la pubblicazione il 14 maggio 2008.

Corrispondenza: Dott.ssa Claudia Pedace, UOC Broncopneumologia, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Piazza S. Onofrio 4, 00165 Roma; e-mail: clpedace@yahoo.com

Case Report

Una bambina di 1 anno e 7 mesi, precedentemente sana, è giunta alla nostra osservazione con una storia di tosse, febbre e dispnea ingravescente da circa 6 giorni, in trattamento con salbutamolo per aerosol e claritromicina da 2 giorni.

L'anamnesi patologica remota era negativa, non venivano riferite allergie, né patologie degne di nota nell'anamnesi familiare, aveva eseguito le vaccinazioni di legge, la crescita era regolare.

Alla prima osservazione la bambina presentava condizioni generali discrete, cute pallida, mucose lievemente asciutte. Era tachipnoica (FR 42 atti/min), con rientramenti al giugulo, alitamento delle pinne nasali, all'auscultazione era presente una ridotta penetrazione d'aria alle basi più evidente a sinistra, rantoli crepitanti in sede sottoclaveare sinistra, fischi e rumori umidi a destra. La saturazione di ossigeno era 94% in aria ambiente. L'attività cardiaca era concitata, non erano udibili soffi patologici, l'addome era trattabile, non dolente alla palpazione superficiale e profonda, con organi ipocondriaci nei limiti, il faringe era iperemico. Presentava temperatura febbrile (39°C).

Gli esami ematici eseguiti all'ingresso in Ospedale mostravano un aumento degli indici di flogosi, con leucocitosi neutrofila (GB 26.620 $10^9/L$, N 80,6%, L 12,5%), aumento della Proteina C Reattiva (PCR 41,44 mg/dl), anemia normocitica (Hb 9,8 g/dl, Hct 29%, MCV 76,9 fl). L'equilibrio acido base, il dosaggio delle immunoglobuline, le sottopopolazioni linfocitarie, l'immunofenotipo, e gli esami ematochimici di routine erano nella norma, l'intradermo-reazione secondo Mantoux era negativa.

La radiografia del torace documentava un esteso addensamento parenchimale di tipo broncopneumonico localizzato in regione paracardica basale bilateralmente, maggiormente rappresentato a sinistra ove si associava obliterazione del seno costo-frenico laterale (Figura 1). Sulla base dei dati clinico-strumentali è stata iniziata una terapia antibiotica empirica con ceftriaxone e claritromicina.

Nelle successive 48 ore di ricovero la bambina ha presentato un miglioramento degli esami ematici (GB 29.150 $10^9/L$, N 73%, L 17,1%, PCR 9,86 mg/dl), ma continuava ad essere febbrile, all'auscultazione del torace era comparso un soffio



Figura 1 1° giorno. Addensamento parenchimale in paracardiaca basale bilateramente più evidente a sinistra con obliterazione del seno costo-frenico laterale.



Figura 2 5° giorno. Aumento dell'addensamento parenchimale in sede basale bilaterale con aumento della consensuale quota di versamento pleurico.

bronchiale a sinistra, persisteva la dispnea, la saturazione dell'ossigeno in aria ambiente era sotto il 90%, ed iniziava pertanto a necessitare di supporto di ossigeno in maschera. Veniva comunicata la positività dell'emocoltura per un cocco Gram positivo e si modificava la terapia antibiotica, sospendendo il ceftriaxone e associando la vancomicina e la gentamicina.

Alla quinta giornata di ricovero gli esami mostravano un nuovo aumento degli indici infiammatori (PCR 23.89 mg/dl, GB 40.230 $10^9/L$, N 71,4%, L 16,4%) con progressiva anemia ed ipoalbuminemia (Hb 7,5 g/dl, albumina 2,5 g/dl). Il quadro

radiografico del torace mostrava un lieve aumento dell'addensamento parenchimale in sede basale bilaterale con aumento della consensuale quota di versamento pleurico associata (Figura 2). Veniva pertanto eseguito un drenaggio pleurico del versamento in emitorace di sinistra con rimozione di soli 15 cc di liquido citrino e posizionamento di sonda pleurotomica.

Dopo 2 giorni di relativo miglioramento del quadro clinico generale e respiratorio, con riduzione della temperatura corporea (TC 37,2°C), in ottava giornata di ricovero si assisteva ad un nuovo peggioramento clinico, con ripresa della febbre e della dispnea, ed anemia (Hb 6,5 g/dl, GB 46,330 $10^9/L$, N 69,3%, L 18,7%, PCR 20). È stata effettuata trasfusione di emazia concentrate.

Ripetuta una nuova radiografia del torace, essa documentava la riduzione del versamento pleurico a destra con sonda pleurotomica in sede, ma si evidenziava la comparsa di grossolane bolle aeree in sede basale bilaterale.

In nona giornata di ricovero è stato definito il germe isolato dall'emocoltura effettuata in prima giornata di ricovero: *Stafilococcus hominis* ed è risultata positiva l'amplificazione genica del Citomegalovirus (CMV) tramite Polymerase Chain Reaction (1.200 copie su sangue, 2400 su plasma). Sulla base dei risultati microbiologici è stata modificata la terapia sospendendo la vancomicina e iniziando linezolid e ganciclovir e sono state infuse immunoglobuline ev.

Nei 2 giorni successivi il quadro clinico è ulteriormente peggiorato, con persistenza della febbre e aumentato fabbisogno di ossigeno. Il quadro radiografico ha mostrato un ulteriore aumento della quantità di aria nelle porzioni anteriori del cavo pleurico bilateralmente che in parte tendeva ad essere saccata. In particolare a sinistra la falda aerea determinava uno *shift* mediastinico controlaterale con rappresentazione di parenchima parzialmente in sede parailare ed apicale (Figura 3). È stata eseguita una TAC torace che evidenziava a sinistra una voluminosa formazione aerea, sotto tensione, che occupava pressoché completamente l'emitorace sinistro, con erniazione transmediastinica e con parenchima polmonare addossato al mediastino. La formazione presentava multiple settature con componente fluida in corrispondenza delle regioni postero basali dove si apprezzavano livelli idro-aerei. A destra in regione basale si apprezzava una formazione

aerea con alcune settature, associata a livelli idro-aerei. Era discretamente ventilato il lobo superiore e parte del lobo medio. Le strutture cardiome-diastiniche erano dislocate a destra (*Figura 4*). Con metodica di centraggio tramite TAC, è stato posizionato un drenaggio a livello della formazione aerea sinistra con riduzione dello *shift* mediastinico. Il controllo radiografico eseguito a distanza di 48 ore ha documentato un netto aumento della distensione delle bolle enfisematose parenchimali a sinistra con erniazioni trans-mediastinica. Visto il peggioramento del quadro radiografico e



Figura 3 11° giorno. Aumento della quantità di aria nelle porzioni anteriori del cavo pleurico bilaterale ed in parte saccata. Shift mediastinico controlaterale con rappresentazione di parenchima parzialmente in sede parailare ed apicale.

l'instabilità cardiorespiratoria della bambina (FC 155 bpm, SatO₂ 89%), si è deciso il trasferimento in terapia intensiva.

La bambina è stata sottoposta ad intubazione oro-tracheale e ventilazione meccanica convenzionale per 2 giorni. È stato eseguito un nuovo controllo TAC che documentava una discreta riduzione della formazione aerea a sinistra con polmone collassato posteriormente nel cui interno si evidenziavano altre più piccole formazioni bollose; era presente erniazione transmediastinica, a destra la formazione bollosa era in parte livellata e bilobata. Durante l'esame è stata posizionata una sonda di drenaggio della bolla a destra.

Dopo un'iniziale riduzione delle formazioni aeree, dopo circa 48 ore si è assistito ad un nuovo aumento delle stesse. Si è pertanto deciso di modificare la tecnica di ventilazione meccanica passando ad una Single Lung Ventilation. È stato posizionato il tubo endotracheale nel bronco principale destro per favorire il collassamento del parenchima polmonare sinistro allo scopo di facilitare la risoluzione dell'enfisema bolloso (*Figura 5*). Nei giorni seguenti, per migliorare la ventilazione monopolmonare, è stato posizionato un catetere di Foley nel bronco principale sinistro per ottenere una migliore ostruzione del polmone sinistro (*Figura 6*). La bambina è stata sottoposta a ventilazione selettiva del polmone destro per 15 giorni con stabilità dei parametri emodinamici, cardiorespiratori ed emogasanalitici.

Al 31° giorno di ricovero, dopo controlli radiografici seriati che documentavano la riduzione

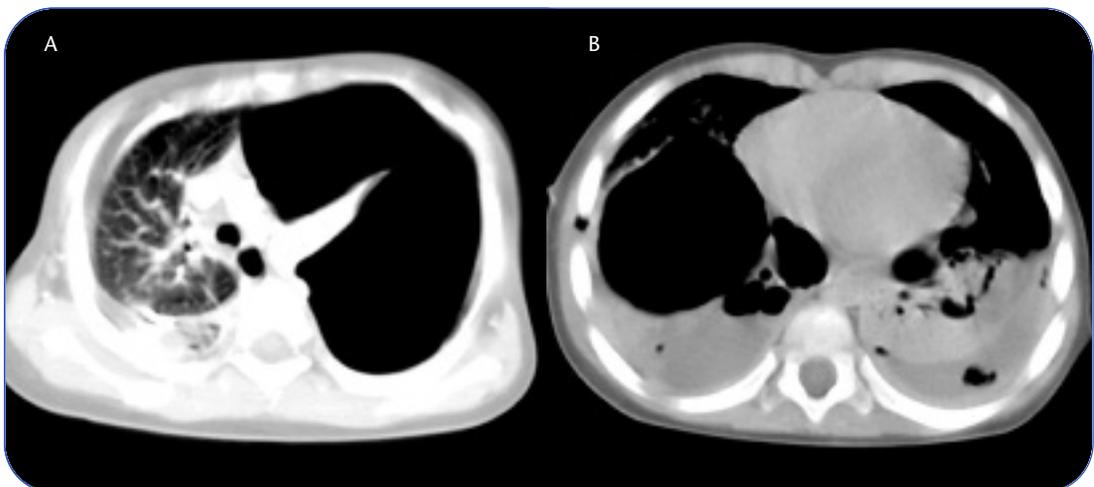


Figura 4a 11° giorno. A sinistra voluminosa formazione aerea occupa pressoché completamente l'emicorace sinistro, con erniazione transmediastinica. **4b** A destra in regione basale, si evidenzia una formazione aerea con settature, associata a livelli idro-aerei.



Figura 5 15° giorno. TET nel bronco principale destro, sonde di drenaggio bilaterali.



Figura 7 56° giorno. Completa risoluzione dell'enfisema e degli addensamenti basali.



Figura 6 17° giorno. Catetere di Foley occlude il bronco principale sinistro.

dell'enfisema bolloso, è stato possibile ripristinare la ventilazione meccanica convenzionale con riespansione del parenchima polmonare sinistro. Si è successivamente proceduto al progressivo svezzamento dal ventilatore quindi alla estubazione con pronto ripristino del respiro spontaneo ed alla rimozione dei drenaggi toracici.

Il controllo TAC eseguito il 49° giorno di ricovero documentava una lieve iperespansione del parenchima destro, una piccola area di consolidazione

nel segmento postero-mediale del lobo inferiore destro. Nel segmento posteriore del lobo inferiore sinistro si evidenziavano 2 aree di consolidazione, nel contesto delle quali erano presenti diramazioni bronchiali, in continuità con una formazione bollosa di 7,5 mm. Erano presenti alcune strie di tipo disventilatorio e cicatriziale nel lobo medio, e nei segmenti basali bilateralmente.

La bambina è stata dimessa in buone condizioni generali, con terapia antibiotica *per os* (linezolid). Il controllo radiografico eseguito a distanza di 7 giorni dalla dimissione ha documentato la completa risoluzione delle formazioni enfisematose e dell'addensamento con ispessimento delle pareti bronchiali in sede peri-ilare e basale bilaterale e residuo minimo ispessimento pleurico parietale basale sinistro (Figura 7).

Discussione

Il versamento pleurico e l'empiema hanno un'incidenza di circa il 3,3 per 100.000 bambini anche se sembra che tale incidenza sia in aumento. Rappresentano una complicanza delle polmoniti molto più frequenti nei bambini rispetto all'adulto (1). Nei bambini precedentemente sani, l'effusione pleurica e l'empiema sono generalmente secondari ad una polmonite batterica, e sono più frequentemente monolaterali, ad eccezione di un largo studio turco che ha descritto un'incidenza del 5% di empiema bilaterale su una popolazione di 515 bambini (2). L'effusione pleurica bilaterale indica

più spesso infezioni tubercolari o parassitarie. Sebbene sia difficile valutare il tasso di incidenza dei versamenti pleurici, soprattutto per le effusioni minime e non sempre diagnosticate, si ritiene che si verifichino in circa il 40% delle polmoniti batteriche. L'enfisema bolloso ed in particolare la formazione di pneumatoceli rappresentano un'altra rara complicanza delle polmoniti e sembrano essere più frequentemente associati ad infezioni di origine stafilococcica (3).

Secondo le Linee Guida BTS per il trattamento delle polmoniti acquisite in comunità e dei versamenti pleurici, la persistenza della febbre, dopo 48 ore dall'inizio di un adeguato trattamento antibiotico, dovrebbe sempre far porre il sospetto dello sviluppo una complicanza o dell'inefficacia della terapia antibiotica per la possibile presenza di agenti patogeni resistenti (4,5). In tal caso è necessario indagare la comparsa di un versamento pleurico o di un empiema e valutare la necessità di eventuale drenaggio pleurico a scopo diagnostico e terapeutico e modificare la terapia in base al quadro radiografico ed eziologico dimostrato o presunto. In letteratura la formazione di pneumatoceli viene più frequentemente descritta come complicanza di polmoniti stafilococciche (3, 6), anche se viene segnalato un caso di enfisema bolloso in una bambina immunocompetente con polmonite da Legionella (7). Nel nostro caso, gli agenti patogeni riscontrati sono stati uno *Stafilococcus hominis* isolato dall'emocoltura e il CMV evidenziato tramite Polymerase Chain Reaction su sangue e plasma in due differenti determinazioni.

Gli stafilococchi coagulasi-negativi (SCN) tra cui *Staphylococcus epidermidis* ed *hominis*, sono stati a lungo considerati come comuni contaminanti delle culture, a causa della loro prevalenza su cute e mucose e la loro virulenza relativamente bassa. In realtà negli ultimi anni questi batteri stanno assumendo sempre maggior importanza come veri patogeni. In particolare si è evidenziato come questi microrganismi siano causa di batteriemie ed infezioni soprattutto in relazione all'utilizzo di

materiali estranei, come cateteri, sonde e protesi (8). Viene descritto infatti un aumento di casi di sepsi soprattutto nei reparti di Terapia Intensiva Neonatale (9). Olivar e collaboratori hanno però descritto nel 2001 un caso di una paziente di 11 anni, immunocompetente, con polmonite primitiva da *Stafilococcus hominis*, particolarmente resistente ai comuni trattamenti antibiotici (10). Sembra infatti che oltre a causare infezioni nosocomiali, questi stafilococchi come il MRSA (*Stafilococcus aureus* meticillino-resistente) siano particolarmente resistenti e stiano sviluppando resistenza anche nei confronti della teicoplanina (8). Anche se non si può escludere un'infezione primaria da *Stafilococcus hominis*, si può ipotizzare che la nostra paziente abbia avuto un'infezione da CMV che abbia predisposto ad una sovrainfezione da *Staphylococcus hominis* con caratteristiche più invasive e che questo patogeno abbia dato ragione della formazione delle bolle enfisematose e della difficoltà della risposta al trattamento antibiotico. Nonostante il posizionamento di due drenaggi il quadro enfisematoso si è risolto ricorrendo alla ventilazione monopolmonare prolungata. In letteratura è descritto un caso di un adulto di 54 anni con una polmonite stafilococcica complicata dalla formazione di pneumatoceli e pneumotorace bilaterale secondario ad una fistola bronco-pleurica, trattato con ventilazione indipendente dei due polmoni (11). In ambito pediatrico sono descritti alcuni casi principalmente riguardanti neonati pretermine con enfisema bolloso monolaterale conseguente a polmonite trattati con successo con differenti metodiche di ostruzione bronchiale e ventilazione selettiva monopolmonare (12-17). In questo caso, la ventilazione monopolmonare prolungata attraverso l'intubazione selettiva del bronco principale destro e la successiva ostruzione bronchiale sinistra attraverso un catetere di Foley, ha permesso la completa risoluzione dell'enfisema bolloso, senza scompenso dei parametri cardiorespiratori e con successiva pronta ripresa del parenchima polmonare.

Bibliografia

1. Hardie W, Bokulic R, Garcia VF, et al. *Pneumococcal pleural empyemas in children*. Clin Infect Dis 1996; 22: 1057-1063.
2. Ozcelik C, Ülküa R, Onat S, et al. *Management of postpneumonic empyemas in children*. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 25: 1072-1078.
3. Selimovic A, Mujicic E, Mesihovic-Dinarevic S, et al. *Staphylococcus pneumonia-complications*. Med Arh 2007; 61 (1): 59-61.
4. British Thoracic Society of Standards of Care Committee. *BTS Guidelines for the management of community acquired Pneumonia in Childhood*. Thorax 2002; 57: 1-24.
5. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G; Paediatric Pleural Diseases Subcommittee of the BTS Standards of Care Committee. et al. *BTS guidelines for the management of pleural infection in children*. Thorax 2005; 60 (Suppl 1): 1-21.
6. Popescu V, Dragomir D. *Staphylococcal pneumonia*. Pediatrie (Bucur) 1991; 40 (1-2): 85-106.
7. Gervaix A, Beghetti M, Rimensberger P, et al. *Bullous emphysema after Legionella pneumonia in a two-years old child*. Pediatr Infec Dis J 2000; 19 (1): 86-87.
8. Cercenado E, Garcia-Leoni ME, Diaz MD, et al. *Emergence of teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci*. J Clin Microbiol 1996; 34: 1765-1768.
9. Huang FY, Wang CH, Chiu NC. *Coagulase-negative staphylococcal septicemia*. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi 1994; 35 (5): 423-428.
10. Olivares MF, et al. *Staphylococcus hominis pneumoniae in an immunocompetent pediatric*. An Esp Pediatr 2001; 55: 584-585.
11. Lohse AW, Klein O, Hermann E, et al. *Pneumatocoles and pneumothoraces complicating staphylococcal pneumonia: treatment by synchronous independent lung ventilation*. Thorax 1993; 48 (5): 578-580.
12. O'Donovan D, Wearden M, Adams J. *Unilateral pulmonary interstitial emphysema following pneumonia in a preterm infant successfully treated with prolonged selective bronchial intubation*. Am J Perinatol 1999; 16 (7): 327-331.
13. al-Alaiyan S, Katan A. *Pulmonary interstitial emphysema treated by selective bronchial obstruction and high-frequency oscillatory ventilation*. Am J Perinatol 1994; 11 (6): 433-435.
14. Chan V, Greenough A. *Severe localised pulmonary emphysema- decompression by selective bronchial intubation*. J Perinat Med 1992; 20 (4): 313-316.
15. Gourrier E, Phan F, Wood C, et al. *Value and limits of selective bronchial obstruction in neonatal unilateral interstitial emphysema*. Arch Pediatr 1997; 4 (8): 751-754.
16. al Jishi N, Dyer D, Sharief N, al-Alaiyan S. *Selective bronchial occlusion for treatment of bullous interstitial emphysema and bronchopleural fistula*. J Pediatr Surg 1994; 29 (12): 1545-1547.
17. Lewis S, Pelausa E, Ojah C, Paes B. *Pulmonary interstitial emphysema: selective bronchial occlusion with a Swan-Ganz catheter*. Arch Dis Child 1998; 63 (3): 313-315.

Elisa Giacomoni*, Erika Gubellini*, Martina Mainetti*, Cristina Malaventura°, Roberta Burnelli°

* Scuola di Specializzazione in Pediatria - Università di Ferrara; ° Clinica Pediatrica - Ospedale "Sant'Anna" - Ferrara

Una lattante con febbre di origine sconosciuta

An Infant with Fever of Unknown Origin (FUO): a case report

Parole chiave: febbre, infezione

Key words: fever, infectious disease

Accettato per la pubblicazione il 14 maggio 2008.

Corrispondenza: Dott.ssa Elisa Giacomoni, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara C/o Arcispedale "Sant'Anna", Clinica Pediatrica, Corso Giovecca 203, 44100 Ferrara; e-mail: elisagiaco@gmail.com

L. è nata a Ferrara in maggio 2007, da genitori rumeni residenti in Italia.

L'anamnesi familiare, raccolta con difficoltà, sembra muta per patologie di rilievo. Il padre è un forte fumatore e ha avuto una bronchite (curata con farmaci imprecisati) un anno prima del nostro incontro con la sua bambina. La madre è sempre stata bene. Uno zio paterno ha avuto la tubercolosi (TBC), ed è deceduto qualche anno prima della nascita di L. A casa ha 2 fratelli più grandi, che stanno bene.

La bambina è nata a termine di gravidanza e non ha avuto problemi perinatali.

All'età di 6 mesi L. viene inviata dal Pediatra Curante al nostro Pronto Soccorso per una febbre persistente da 7 giorni (temperatura massima 40°C), con obiettività del tutto negativa e mancata risposta a terapia antibiotica *ex-iuvantibus* con una cefalosporina orale.

All'arrivo la bambina si presenta in buone condizioni generali, rosea, eupnoica, non sofferente, ben idratata e nutrita. Pesa 7,100 Kg. ed è lunga 64,5 cm. Non si riscontra obiettività patologica, a parte la febbre (39°C). Si eseguono pertanto esami ematochimici, che mostrano una linfomonocitosi (GB 16560/mcl N 38% L 47% M 13% E 1%) con

lieve aumento degli indici di flogosi (PCR 1,34 mg/dl). Presenta inoltre anemia che attribuiamo ad una carenza marziale (Hb 8,6 g/dl, MCV 67 fl, MCH 20,3 pg), spiegabile sia con una verosimile infezione che con un prolungato allattamento al seno. Lo stick urine è negativo.

Poiché non riusciamo a formulare una diagnosi in Pronto Soccorso, L. viene ricoverata per ulteriori accertamenti.

Si richiede una visita otorinolaringoiatrica (ORL) (un'otite che non siamo riusciti ad individuare con l'otoscopia?), si eseguono diverse coproculture e ricerche di virus, ulteriori esami sulle urine e sul sangue, senza trovare una risposta al persistere della febbre.

Anche se in assenza di un reperto obiettivo, viene eseguita una radiografia del torace che evidenzia "tenue addensamento parenchimale in sede retrocardiaca alla base di sinistra con rilievi peribronchitici a destra" (Figura 1).

Date le buone condizioni della bambina, l'assenza di tosse e dispnea, la SaO₂ sempre nella norma, il reperto ascoltorio toracico del tutto negativo e gli indici di flogosi bassi, si sospetta che L. abbia un'infezione virale e che l'Rx mostri un'iniziale complicanza polmonare. Si intraprende pertanto



Figura 1 Radiografia del torace: "Tenue addensamento parenchimale in sede retrocardiaca alla base di sinistra con rilievi peribronchitici a destra".

terapia con amoxicillina + acido clavulanico *per os*. A completamento diagnostico si propone di eseguire intradermoreazione secondo Mantoux, ma i genitori non sono disposti a rimanere in ospedale fino alla lettura, dato che L. dopo meno di 48 ore dall'inizio dell'antibiotico si è sfebbrata; pertanto si opta per l'esecuzione del test Quantiferon TB-Gold e si raccomanda ai genitori di tornare per un controllo al termine della terapia antibiotica.

Il test Quantiferon risulta positivo, e quando L. torna per il controllo (sempre bella, sorridente, apiretica come l'avevamo dimessa, eupnoica e con obiettività negativa) presenta un Rx del torace immodificato.

Viene riconsiderata l'anamnesi, e diamo più valore a quella bronchite avuta dal padre un anno fa, quando L. non era ancora nata. Il padre, accuratamente interrogato con l'aiuto di un mediatore culturale, ci racconta che aveva dolore al torace, tosse e febbre, ma poi si è curato ed è guarito...dice! (non sa dirci i nomi dei farmaci, li ha presi per un breve periodo quando si trovava ancora in Romania). Ipotizziamo allora che non si trattasse di una bronchite da fumo, ma piuttosto che abbia contratto la TBC dal fratello, probabilmente morto a causa dell'infezione prima che L. nascesse.

Questa volta insistiamo per eseguire la Mantoux; il test risulta francamente positivo, con un infiltrato

superiore a 15 mm di diametro. Viene eseguito gastroaspirato su L., con coltura e PCR per micobatteri, con risultato negativo. Compiliamo la denuncia di malattia infettiva e raccomandiamo ai genitori di eseguire la Mantoux su di loro e sui fratelli: il padre viene contattato dalla direzione sanitaria, poiché risulta positivo e viene ricoverato in malattie infettive per accertamenti e cure. La madre e i fratelli risultano negativi.

L. comincia una terapia a 4 farmaci: isoniazide 10 mg/Kg/die, etambutolo 15 mg/kg/die, rifampicina 10 mg/Kg/die, pirazinamide 25 mg/Kg/die. La bambina viene tuttora seguita presso il nostro Day Hospital, sta bene, non ha più avuto febbre e la radiografia eseguita dopo 2 mesi è risultata negativa. Sta proseguendo la terapia con due farmaci (isoniazide e rifampicina).

Commento

La tubercolosi colpisce ogni anno milioni di bambini nel mondo; l'OMS ha stimato solo nell'anno 1999 circa 4 milioni di nuovi casi pediatrici. Poiché le basse condizioni socio-economiche sono un fattore di rischio per ammalare di TBC, i Paesi europei più colpiti sono ovviamente quelli dell'Est (1, 2). Nei bambini la TBC pone diversi problemi diagnostici.

Dal punto di vista clinico, in letteratura è riportato che la TBC polmonare in età pediatrica decorre asintomatica nei bambini in età scolare (5-10 anni), mentre sono frequenti la presenza di febbre, tosse, dispnea e rumori all'ascoltazione toracica nei lattanti e negli adolescenti (vedi *Tabella 1*) (3). Nel nostro caso, invece, L. presentava esclusivamente febbre, senza altra obiettività distrettuale e generale.

Come è accaduto a L., l'infezione tubercolare primaria nei bambini sfocia in malattia con un breve periodo di latenza o direttamente senza alcuna latenza, al contrario di ciò che avviene nell'adulto, nel quale l'infezione tubercolare latente è una condizione che può durare anni. Il breve periodo di latenza dipende dalla relativa immaturità del sistema immune nei bambini, e la probabilità di progressione è maggiore negli immunodepressi; occorre sempre valutare la sierologia per HIV in questi pazienti e nei genitori, soprattutto se provenienti da realtà sociali e geografiche con importante prevalenza dell'infezione (nel nostro caso la sierologia è risultata negativa).

Il fallimento dell'antibioticoterapia orale intrapresa a domicilio nel caso di L., i bassi indici di flogosi e

Tabella 1 Frequenza di sintomi e segni di TBC polmonare stratificata per età del paziente. Modificata da (3).

SINTOMI	Lattanti e bambini <5 anni	Bambini in età scolare	Adolescenti
Febbre	Frequente	Infrequente	Frequente
Dispnea	Frequente	Raro	Raro
Tosse	Frequente	Frequente	Frequente
Tosse produttiva	Raro	Raro	Frequente
Emottisi	Mai	Raro	Raro
SEGNI			
Rantoli	Frequente	Infrequente	Raro
Wheezing	Frequente	Infrequente	Infrequente
Riduzione del murmure	Frequente	Raro	Infrequente

la lieve linfomonocitosi, uniti alle ottime condizioni generali della bambina, potevano deporre per una febbre di origine virale. Comunque, in tutti i bambini in età prescolare con febbre di origine sconosciuta è doveroso eseguire un Rx del torace, nel sospetto di una polmonite silente (4). Purtroppo la radiologia nel bambino con TBC polmonare è aspecifica, pertanto ogni addensamento polmonare da causa ignota che non risponda ad una terapia antibiotica ad ampio spettro necessita di ulteriori accertamenti.

Il test Quantiferon-TB si è rivelato, nel nostro caso, una valida alternativa alla Mantoux che i genitori si erano rifiutati di eseguire. La Mantoux, eseguita successivamente, ha permesso di confermare il risultato positivo, dato che la bambina non era mai stata vaccinata, essendo nata in Italia.

Nelle ultime Linee Guida sull'esecuzione del Quantiferon si specifica che, mentre la negatività del test non esclude un'infezione latente, richiedendo ulteriori accertamenti se la probabilità di infezione è alta, al contrario un Quantiferon positivo deve fare scattare subito la denuncia sanitaria poiché non è necessaria la conferma diagnostica di infezione tramite Mantoux (5). Le stesse Linee Guida evidenziano però che il test non è stato ancora standardizzato per l'età pediatrica, pertanto abbiamo ritenuto di eseguire ugualmente l'intradermoreazione.

Quando si abbia intenzione di eseguire entrambi i test (Mantoux e Quantiferon) occorre ricordare che il Quantiferon dovrebbe essere eseguito sempre prima della Mantoux, poiché è stato ipotizzato, anche se non confermato, il rischio di un falso positivo del Quantiferon dopo iniezione del derivato

tubercolinico contenuto nell'intradermoreazione (6). L'isolamento dei micobatteri si ottiene con difficoltà nei bambini, che presentano una bassa carica microbica rispetto all'adulto (e sono pertanto anche meno contagiosi). Nei bambini non collaboranti e nei lattanti l'impossibilità di ottenere un espettorato valido comporta il ricorso alla broncoscopia con lavaggio broncoalveolare (BAL). Nei lattanti, in alternativa al BAL, si può eseguire l'aspirato gastrico che deve essere ripetuto per 3 giorni consecutivi e che risulta positivo solo nel 40-70% dei casi. Sull'aspirato gastrico e sul BAL deve essere eseguita sempre anche la PCR (7). Se l'isolamento del *Mycobacterium* non si ottiene, la positività del test Quantiferon permette di discriminare il *Mycobacterium tuberculosis* dai micobatteri atipici.

Conclusioni

Questo caso ci ha ricordato quanto sia ancora frequente la TBC, e come occorra tenerla presente in tutti i casi di febbre di origine sconosciuta, indipendentemente dall'obiettività clinica del paziente, in particolare in età pediatrica.

Come spesso accade, la diagnosi si sarebbe potuta sospettare dall'inizio se avessimo approfondito maggiormente l'anamnesi, che deve essere raccolta con attenzione, tenendo conto delle difficoltà di comunicazione che si hanno con i genitori stranieri.

Bibliografia

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control. WHO report 1999*. Geneva, Switzerland WHO; 1999.
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control. WHO report 2001*. Geneva, Switzerland WHO; 2001.
3. Cruz AT, Starke JR. *Clinical manifestations of tuberculosis in children*. *Paed Resp Rew* 2007; 8: 107-117.
4. Cutrera R, Petreschi F, Santamaria F. *Community acquired pneumonia: diagnosis and therapy*. *Pediatr Pulmunol* 2007; 25: 29-39.
5. Center for Disease Control. *Guidelines for using the Quantiferon-TB gold test for detecting Mycobacterium Tuberculosis infection*. *MMWR* 2005; 54: 49-55.
6. Center for Disease Control. *Guidelines for using the Quantiferon-TB gold test for detecting Mycobacterium Tuberculosis infection*. *MMWR* 2003; 52: 15-18.
7. Starke JR, Correa AG. *Management of mycobacterial infection and disease in children*. *Pediatr Infect Dis* 1995; 14: 455-470.

Francesca Rusalen, Piergiorgio Gamba, Silvia Carraro, Eugenio Baraldi

Dipartimento di Pediatria, Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, UOC di Chirurgia Pediatrica, Università di Padova

Un caso di sindrome di Jeune trattato con intervento di espansione toracica laterale

A case of Jeune syndrome treated with lateral thoracic expansion

Parole chiave: sindrome di Jeune, distrofia toracica asfissiante, intervento di espansione toracica laterale

Key words: *Jeune syndrome, asphyxiating thoracic dystrophy, lateral thoracic expansion surgery*

Accettato per la pubblicazione il 18 gennaio 2008.

Corrispondenza: Dott.ssa Francesca Rusalen, Dipartimento di Pediatria, Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, UOC di Chirurgia Pediatrica, Università di Padova, Via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: rusalen.francesca@libero.it

Introduzione

Nel 1955, Jeune, et al. descrissero una forma familiare di distrofia toracica asfissiante in due fratelli con torace marcatamente stretto. Questa condizione è anche conosciuta come Sindrome di Jeune (SJ). La SJ rappresenta una forma di condrodiplosia autosomica recessiva, caratterizzata da tipiche alterazioni scheletriche di carattere displastico, come torace stretto e micromelia, e da manifestazioni respiratorie e renali. Il coinvolgimento respiratorio può anche portare a morte infantile a causa della grave deformità della gabbia toracica e della conseguente insufficienza respiratoria.

Caso clinico

Una lattante di 2 mesi e mezzo fu ricoverata nel 2001, presso altra sede, a causa di infezioni respiratorie recidivanti accompagnate ad insufficienza respiratoria. L'anamnesi familiare era negativa ed i genitori non consanguinei. La gravidanza di 39 settimane aveva avuto decorso fisiologico con riscontro ecografico al 5° mese di femore corto. Il parto

era stato spontaneo con indice di Apgar 7-8. Alla nascita la neonata aveva un peso di 3 kg e una lunghezza di 46 cm. Al momento del ricovero l'esame clinico dimostrava facies sui generis, ipertelorismo, pallore cutaneo, labbra cianotiche durante il pianto, sproporzione tronco-arti, arti rizomelici, torace a campana, respirazione con muscoli accessori intercostali, dispnea associata ad episodi di desaturazione; alla radiografia dello scheletro, vi era evidenza di coste corte con estremità anteriore di volume aumentato e a limiti irregolari, ali iliache tozze con accenno a sperone mediale.

Sulla base di tali dati clinici e radiografici fu posta diagnosi di sindrome di Jeune.

Il decorso clinico durante il primo anno è stato caratterizzato da scarsa crescita (con peso corporeo e lunghezza al di sotto del 3° percentile), persistente polidispnea con satO₂ oscillante fra 90-95% e ripetuti episodi in concomitanza di infezioni respiratorie caratterizzati da broncospasmo e peggioramento dell'impegno respiratorio che richiedevano ossigenoterapia. Non era invece presente interessamento renale o epatico.

All'età di un anno e mezzo la bambina giungeva alla nostra osservazione, presso il Dipartimento di Pediatria di Padova, per il persistere di polidispnea con satO_2 compresa tra 88 e 95% in aria ambiente (A/A) e fu per questo deciso di istituire ossigenoterapia domiciliare. La bambina continuava a presentare scarsa crescita nonostante una funzionalità pancreatica buona e un adeguato introito calorico. La funzionalità renale era nei limiti di norma. In un'occasione, si riscontravano marcatori di danno tubulare successivamente normalizzati. Una visita oculistica dimostrò ridotta acuità visiva e scosse di nistagmo orizzontale e verticale.

Nel 2° anno di vita il quadro respiratorio ha presentato un progressivo peggioramento con ripetuti episodi di insufficienza respiratoria generalmente associati a infezioni respiratorie. Dato il deterioramento del quadro respiratorio e l'aumento dell'ossigenodipendenza (da 0,2 a 0,5 lt/min) e in considerazione della grave forma di displasia toracica, fu eseguito un intervento di allargamento toracico laterale secondo Davis all'emitorace destro.

Nei mesi successivi all'intervento la piccola ha tuttavia continuato a presentare frequenti infezioni polmonari con broncospasmo che hanno richiesto ripetuti cicli di terapia antibiotica e steroidea.

Nello stesso periodo riscontro di un aumento delle transaminasi, della gammaGT e dei sali biliari. Dato il riscontro di tali indici di danno epatico fu eseguita una biopsia epatica che mostrava discreta fibrosi portale, proliferazione dei dotti biliari e lieve infiltrato linfocitario portale. Fu inoltre intrapresa terapia con acido ursodesossilico.

Nel corso del 3° anno di vita la bambina venne sottoposta ad un secondo intervento di toracoplastica

secondo Davis all'emitorace di sinistra (Figura 1 e 2). Subito dopo l'intervento la bambina presentò un'importante infezione polmonare con opacamento diffuso del polmone destro e crescita di *Pseudomonas aeruginosa* alla coltura del broncolavaggio. Il quadro migliorò gradualmente con scomparsa dell'atelettasia grazie a terapia antibiotica ad ampio spettro, a fisiokinesiterapia respiratoria e a ripetuti broncolavaggi con instillazione di DNAsi nel bronco di destra. Nei mesi successivi il quadro respiratorio appariva complessivamente in discreto compenso, con minima ossigenodipendenza e buona autonomia nelle attività quotidiane nei periodi di benessere. Persistevano tuttavia frequenti infezioni respiratorie accompagnate da broncospasmo, con transitorio peggioramento dell'impegno respiratorio e aumento dell'ossigeno-dipendenza. Venne pertanto consigliata profilassi invernale con palivizumab, vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica, e terapia di fondo con steroide associato a beta₂-agonisti long-acting (LABA) e antileucotrieno.

Una nuova valutazione oculistica evidenziò alterazioni dell'epitelio pigmentario retinico. Durante il 4° anno di vita frequenti episodi di bronchite asmatiforme (circa 1-2 al mese) e persistente ossigenodipendenza (0,25-0,5 lt/min). Il quadro epatico persisteva invariato. La valutazione oculistica confermò visus ridotto e venne posta diagnosi di retinite pigmentosa.

Attualmente (agosto 2007) la bambina ha 5 anni, nell'ultimo anno la frequenza degli episodi di bronchite asmatiforme si è ridotta, persistendo però lieve dispnea e l'ossigenodipendenza (0,25-0,5 lt/min). Le prove di funzionalità respiratoria hanno mostrato un deficit ventilatorio di tipo restrittivo



Figura 1 Prima fase dell'intervento di espansione toracica laterale secondo Davis (15).

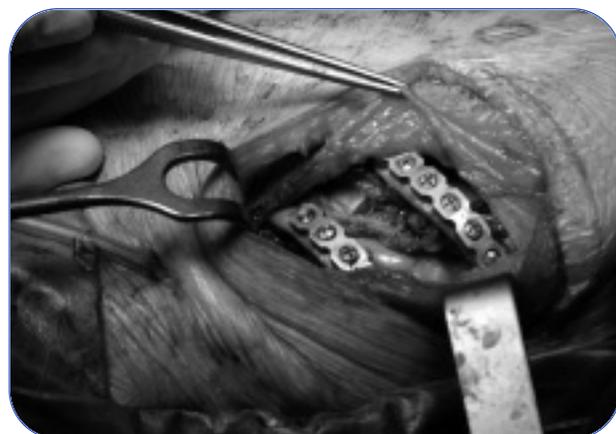


Figura 2 Seconda fase dell'intervento di espansione toracica laterale secondo Davis (15).

(volume corrente 5 ml/Kg; capacità funzionale residua 12 ml/Kg). La tomografia assiale computerizzata (TAC) al torace ha mostrato sfumate aree di aumentata densità nelle regioni ilari inferiori con sottili bande dense in sede subpleurica. È stato eseguito un nuovo intervento di toracoplastica a destra con abbattimento di due sinostosi costali (V-VI e VII-VIII) e posizionamento di un'ulteriore barra metallica per allargare l'arco della V costa (Figura 3). Contestualmente all'intervento sono state eseguite indagini anatomopatologiche su coste e polmoni: le sezioni di costa mostrano lacune midollari con cellularità del 60-70% e una normale rappresentazione delle tre linee maturative, mentre le sezioni di parenchima polmonare mostrano un ispessimento dell'interstizio e lieve ipoespansione degli alveoli. Persiste il problema della scarsa crescita, in particolare staturale, mentre il quadro epatico è stabile e la funzionalità pancreaticata buona. L'elettroretinogramma conferma la presenza di un'importante alterazione della funzionalità retinica, con un quadro di distrofia retinica che si accompagna ad ipovisione ed emeralopia. Dal punto di vista respiratorio la bambina continua a presentare lieve dispnea e persistente ossigenodipendenza.



Figura 3 Radiografia del torace dopo il secondo intervento di espansione toracica laterale destra secondo Davis. Nell'emitorace destro sono visibili le piastre di titanio che tengono insieme i segmenti espansi delle coste, stabilizzando e mantenendo l'allargamento durante la formazione di nuovo tessuto osseo. A destra è presente un drenaggio pleurico ed è apprezzabile un enfisema delle parti molli latero-toraciche.

Discussione

La sindrome di Jeune (SJ), o distrofia toracica asfissiante, è una rara malattia autosomica recessiva (incidenza negli USA 1:100000 - 130000 nati vivi), caratterizzata da displasia scheletrica congenita, associata a manifestazioni respiratorie e renali (1). I pazienti presentano torace stretto, con coste corte, che si accompagna ad aplasia o ipoplasia polmonare di grado variabile, caratteristica morfologia della pelvi, micromelia, brachidattilia, occasionalmente polidattilia, bassa statura o nanismo (1, 2). Clinicamente si riscontra una certa variabilità nella presentazione della SJ che può comprendere forme precocemente letali, forme severe e forme latenti (1, 3-5). Le deformità toraciche si possono associare a *distress* respiratorio di entità variabile: da un quadro di insufficienza respiratoria grave che porta a morte in età neonatale o infantile, a quadri di persistente dispnea e cianosi, sino alle forme più lievi caratterizzate da problemi respiratori solo in concomitanza di infezioni (1).

Il coinvolgimento renale invece può manifestarsi durante l'infanzia, la prima adolescenza o la seconda decade di vita, con nefrite tubulointerstiziale o policistica le quali si possono presentare clinicamente con poliuria, polidipsia ed ipertensione, associate ad ematuria, proteinuria ed alterazione dell'osmolarità urinaria (1, 3, 6).

Occasionalmente questi pazienti possono anche presentare retinite pigmentosa e degenerazione retinica (1, 7), malassorbimento intestinale (1), prolungato ittero neonatale, malattia epatica policistica, iperplasia dei dotti biliari e cirrosi epatica congenita (1, 8, 9). Possono infine essere presenti insufficienza cardiaca secondaria all'incremento delle resistenze polmonari, alla costrizione toracica e all'ipoplasia polmonare, e miocardite intrinseca (1); formazioni cistiche pancreatiche ed insufficienza del pancreas esocrino sono state descritte nei *long-term survivors* (1) (Tabella 1).

La SJ, trasmessa come malattia autosomica recessiva, sembra essere geneticamente eterogenea: si è ipotizzato il coinvolgimento di un gene, non ancora mappato, sul cromosoma 12p (1). Un recente studio ha inoltre mostrato un possibile coinvolgimento del gene IFT80, sul cromosoma 15q, che codifica una proteina necessaria per lo sviluppo e il mantenimento delle ciglia (10). Gli autori hanno dimostrato la presenza di un'associazione tra la mutazione recessiva di tale gene e la sindrome di Jeune e suggeriscono che i caratteri

Tabella 1 Manifestazioni, frequenti ed occasionali, della Sindrome di Jeune.

Manifestazioni frequenti	Manifestazioni occasionali
<ul style="list-style-type: none"> • Micromelia (sproporzione tronco-arti) • Torace stretto • Anomalie delle costole (coste corte) • Anomalie del bacino (ali iliache corte, tetto orizzontale dell'acetabolo, aspetto a tridente) • Arti rizomelici • Brachidattilia e mani corte • Anomalie metafisarie • Epifisi a cono • Bassa statura/nanismo • Aplasia/ipoplasia polmonare • Distress/insufficienza respiratoria • Frequenti infezioni respiratorie • Nefropatia (nefrite tubulointerstiziale o policistica) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ittero neonatale prolungato/fegato policistico/iperplasia dei dotti biliari/cirrosi epatica congenita • Cisti pancreatiche/insufficienza pancreatica • Diarrea/gastroenteriti/malassorbimento intestinale/prolasso rettale ricorrente • Retinite pigmentosa/degenerazione retinica • Insufficienza cardiaca/miocardite intrinseca • Ipoplasia del vertice/lacuna cranica • Idrocefalo • Morte neonatale per asfissia • Polidattilia dell'arto superiore/inferiore • Alterazioni di unghie, denti, altri organi

fenotipici di tale sindrome possano essere legati ad alterazioni nello sviluppo del cilio primario (10). La diagnosi, nelle forme più severe, può essere posta già in epoca prenatale, mediante ecografia, in particolare in presenza di torace stretto, coste corte ed ipoplasiche, corta colonna vertebrale tubulare (1, 11-13). Nei neonati e nei bambini più grandi risultano diagnostici la clinica ed i reperti radiografici con le caratteristiche alterazioni a carico di coste, colonna vertebrale, bacino, arti e dita, associate al riscontro di ipoplasia polmonare alle immagini TAC (1). In relazione al coinvolgimento polmonare è inoltre frequente il riscontro di ipossia ed ipercapnia all'emogasanalisi arteriosa, e di un pattern ventilatorio di tipo restrittivo documentato dalle prove di funzionalità respiratoria (1).

Le indagini di laboratorio possono rilevare il coinvolgimento renale con ematuria, proteinuria ed alterazione dell'osmolarità urinaria, ed alla biopsia renale può essere riscontrata displasia cistica tubulare con o senza glomerulosclerosi (1).

La presentazione clinica più comune e più rilevante è quella dovuta all'ipoventilazione alveolare causata da un'adeguata espansione polmonare. Circa il 60-70% dei pazienti con SJ muore per insufficienza respiratoria nella prima infanzia o durante l'adolescenza, mentre l'insufficienza renale cronica si manifesta per lo più in chi sopravvive più a lungo (1, 14).

Una volta posta la diagnosi, è indicato procedere alla consulenza genetica, dal momento che i genitori di un bambino affetto da SJ sono necessariamente portatori con un rischio di ricorrenza nel 25% della prole (1).

Dal punto di vista terapeutico il trattamento medico è di supporto: la ventilazione meccanica si rende necessaria precocemente nei casi più gravi e col progredire della malattia nelle forme meno severe. È imprescindibile il trattamento aggressivo delle infezioni respiratorie con antibiotici, aspirazione endotracheale e drenaggio posturale (1).

Il trattamento chirurgico è riservato solo ai casi più severi, destinati ad un progressivo ed inesorabile peggioramento delle condizioni polmonari. Non ci sono attualmente dati inerenti al *follow-up* a lungo termine di pazienti trattati chirurgicamente.

La ricostruzione del torace e l'allargamento della gabbia toracica fino a qualche anno fa erano ottenuti mediante sternotomia e fissazione con innesti ossei o protesi di metilmetacrilato per consentire un'adeguata crescita della gabbia toracica. Gli innesti ossei consentivano di riempire completamente il difetto mediosternale prevenendo così l'erniazione dei polmoni. La protesi di metilmetacrilato fornivano supporto lungo l'intera lunghezza dei bordi sternali a prevenire l'erniazione di cuore e polmoni (1).

Negli ultimi anni è stato descritto un intervento di espansione toracica laterale per i soggetti affetti da

Sj. La parete toracica viene allargata espandendo sia il lato sinistro che il lato destro del torace, intervenendo sulle coste, dalla IV alla IX, con l'ausilio di strutture in titanio, a favorire l'ampliamento laterale del torace (15). La pelle ed i muscoli sovrastanti le coste vengono sollevati, le coste vengono separate dal pericondrio e dalla parete toracica per poi dividerle in punti sfasati (Figura 1 e 4a); la sottostante parete toracica viene anch'essa suddivisa in punti sfasati rispetto a quelli in cui sono state separate le coste. Le estremità lunghe delle coste vengono poi separate e riunite (V-VI e VII-VIII) in modo da espandere la lunghezza del torace. I segmenti espansi delle coste vengono tenuti insieme da piastre di titanio che stabilizzano e mantengono l'allargamento (Figura 2 e 4b) durante la formazione di nuovo tessuto osseo simil-costale. L'intervento consente di ottenere la formazione di nuova parete toracica ampliando così la gabbia toracica, con conseguente miglioramento della condizione respiratoria. I risultati di questa procedura sono stati positivi in pazienti con più di

2 anni di età, con significativi miglioramenti clinici, ma nelle forme più severe l'intervento non consente di correggere la sottostante compromissione polmonare (1, 15).

Conclusioni

Il caso clinico presentato mostra, in accordo con altri dati della letteratura (1, 15), che le problematiche relative al quadro respiratorio, conseguenti all'importante deformità toracica che caratterizza la Sj, costituiscono l'aspetto più importante nei pazienti affetti da questa sindrome. Il quadro polmonare è caratterizzato da un'insufficienza respiratoria cronica O_2 -dipendente e frequenti infezioni respiratorie con broncospasmo che richiedono terapia continuativa e frequente impiego di steroidi ed antibiotici. L'intervento di espansione toracica laterale secondo Davis (15) sembra consentire di ottenere un miglioramento dell' O_2 -dipendenza e di ridurre la frequenza degli episodi infettivi.

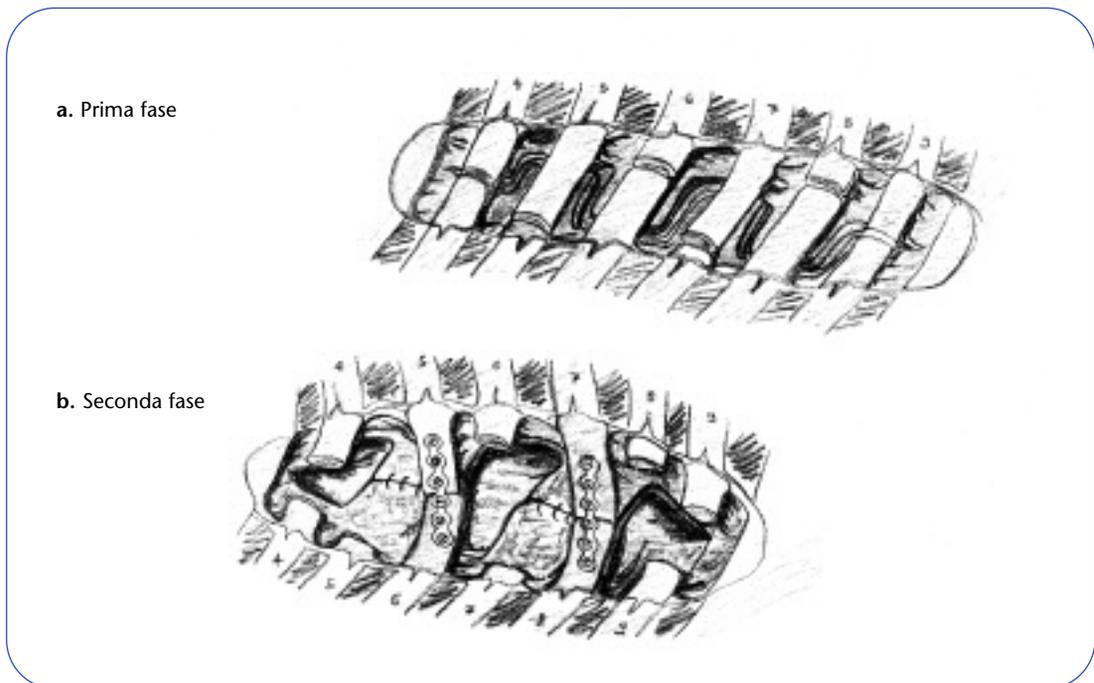


Figura 4 Intervento di espansione toracica laterale secondo Davis (15). **4a** prima fase: incisione e sollevamento di pelle e muscoli sovrastanti le coste, isolamento delle coste dal letto sottostante e successiva divisione delle coste stesse (dalla IV alla IX) in punti sfasati, seguita da suddivisione della sottostante parete toracica in punti sfasati rispetto a quelli in cui sono state separate le coste. **4b** seconda fase: le estremità lunghe delle coste vengono separate e successivamente riunite (V-VI e VII-VIII) in modo da espandere la lunghezza del torace. I segmenti espansi delle coste vengono tenuti insieme da piastre di titanio che stabilizzano e mantengono l'allargamento durante la formazione di nuovo tessuto osseo.

Bibliografia

1. Chen H, Bowman J, Windle ML, et al. *Asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune Syndrome)*. eMedicine 2005 Nov.
2. Verma A. *Jeune syndrome*. Indian Pediatr 2004; 41 (9): 954-955.
3. Ozçay F, Derbent M, Demirhan B, et al. *A family with Jeune syndrome*. Pediatr Nephrol 2001; 16 (8): 623-626.
4. Ho NC, Francomano CA, van Allen M. *Jeune asphyxiating thoracic dystrophy and short-rib polydactyly type III (Verma-Naumoff) are variants of the same disorder*. Am J Med Genet 2000; 90 (4): 310-314.
5. Harms K, Klinge O, Speer CP. *Variability of Jeune syndrome. Lung hypoplasia, renal failure and direct hyperbilirubinemia in a newborn infant*. Monatsschr Kinderheilkd 1993; 141 (11): 868-873.
6. Amirou M, Bourdat-Michel G, Pinel N, et al. *Successful renal transplantation in Jeune syndrome type 2*. Pediatr Nephrol 1998; 12 (4): 293-294.
7. Casteels I, Demandt E, Legius E. *Visual loss as the presenting sign of Jeune syndrome*. Eur J Paediatr Neurol 2000; 4 (5): 243-247.
8. Yerian LM, Brady L, Hart J. *Hepatic manifestations of Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy)*. Semin Liver Dis 2003; 23 (2): 195-200.
9. Labrune P, Fabre M, Trioche P, et al. *Jeune syndrome and liver disease: report of three cases treated with ursodeoxycholic acid*. Am J Med Genet 1999; 87 (4): 324-328.
10. Beales PL, Bland E, Tobin JL, et al. *IFT80, which encodes a conserved intraflagellar transport protein, is mutated in Jeune asphyxiating thoracic dystrophy*. Nat Genet 2007; 39 (6): 727-729. Epub 2007 Apr 29.
11. Das BB, Nagaraj A, Fayemi A, et al. *Fetal thoracic measurements in prenatal diagnosis of Jeune syndrome*. Indian J Pediatr 2002; 69 (1): 101-103.
12. den Hollander NS, Robben SG, Hoogeboom AJ, et al. *Early prenatal sonographic diagnosis and follow-up of Jeune syndrome*. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18 (4): 378-383.
13. Tongsong T, Chanprapaph P, Thongpadungroj T. *Prenatal sonographic findings associated with asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome)*. J Ultrasound Med 1999; 18 (8): 573-576.
14. Friedman JM, Kaplan HG, Hall JG. *The Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy) in an adult*. Am J Med 1975; 59 (6): 857-862.
15. Davis JT, Long FR, Adler BH, et al. *Lateral thoracic expansion for Jeune syndrome: evidence of rib healing and new bone formation*. Ann Thorac Surg 2004; 77 (2): 445-448.

Un caso di ARDS

An ARDS case

Parole chiave: bambini, distress respiratorio, edema non cardiogeno

Key words: children, respiratory distress, non cardiogenic edema

Accettato per la pubblicazione il 14 maggio 2008.

Corrispondenza: Prof. Umberto Pelosi, Unità Operativa Complessa di Pediatria, Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Viale Pio X, 88100 Catanzaro; e-mail: upelos@tiscalinet.it

Durante il nostro lavoro di "esperti" di pneumologia ci troviamo ad affrontare casi clinici che si ripetono costantemente e quotidianamente quali polmoniti, asma, bronchiolite, etc. È spesso "facile" giungere "alla" diagnosi che come tutti sappiamo si basa sulla anamnesi, esame clinico, corretta lettura degli esami proposti, sulla nostra "esperienza". Talvolta, per fortuna molto raramente, siamo coinvolti in casi "difficili", simili alle patologie comunemente osservate, ma che, se non analizzati con attenzione e "modestia", possono indurci a formulare diagnosi stereotipate, non corrispondenti a quelle reali, che rimangono ben impresse nella nostra coscienza. È molto importante in ogni caso clinico affrontato, anche se apparentemente semplice e "banale", mettere sempre in discussione il nostro sospetto diagnostico, riverificandolo alla luce di nuove valutazioni ed esami diagnostici.

Case Report

Nicola, 4 anni, viene ricoverato in quanto presenta da due giorni iperpiressia (t° 38°-38,5°) e da alcune ore prima del ricovero sarebbe insorto, con carattere di ingravescenza, un quadro di difficoltà respiratoria caratterizzato da tosse, tachipnea, senso di costrizione toracica, wheezing, presenza di rientramenti a livello del giugulo ed intercostali.

Anamnesi familiare e personale: Nicola è primogenito, nato a termine in seguito a gravidanza normale. Alla nascita ha presentato un normale

accrescimento intrauterino (peso 3250 gr; statura 52 cm). È stato alimentato al seno sino al 6° mese ed avrebbe presentato un episodio di wheezing di lieve entità in corso di un processo infettivo al 18° mese. La madre riferisce di soffrire di rinite stagionale.

L'esame clinico all'ingresso ha messo in evidenza condizioni generali scadute con t° 36,8°C, pallore cutaneo, tachipnea (FR: 65 a/m), tachicardia (FC: 170 b/m), SaO_2 90%. L'esame obiettivo toracico evidenzia la presenza di rientramenti (giugulo e spazi intercostali), espirazione prolungata, ed alla ascoltazione si rileva una netta riduzione del MV in sede basale destra. Alla palpazione dell'addome si apprezza una modesta epatomegalia (fegato palpabile a 2 cm dall'arcata costale, di consistenza parenchimatosa).

I primi esami praticati mostrano: RBC 3.830.000/mm³, Hb 7,3 mg/dl, MCV 63, WBC 11.900/mm³, (NEU 72%, LIN 22%, MON 6%), VES 6 l (1° h), PCR 14 mg/dl, procalcitonina 0,2 mg/dl, LDH 1370 UI/l, sideremia 10 microg/dl, transaminasi nella norma. L'emogasanalisi da prelievo arterioso in aria ambiente evidenzia una riduzione della pO_2 (68 mmHg) ed un aumento della pCO_2 (52 mmHg). L'ECG mostra la presenza di un ritmo sinusale con morfologia nei limiti della norma.

La radiografia del torace praticata all'ingresso mette in evidenza una diffusa ipodiafania dei campi polmonari per la presenza di multiple opacità a chiazza con aspetto cotonoso, assenza di versamenti pleurici; il quadro Rx viene considerato compatibile con la presenza di un edema polmonare (Figura 1).

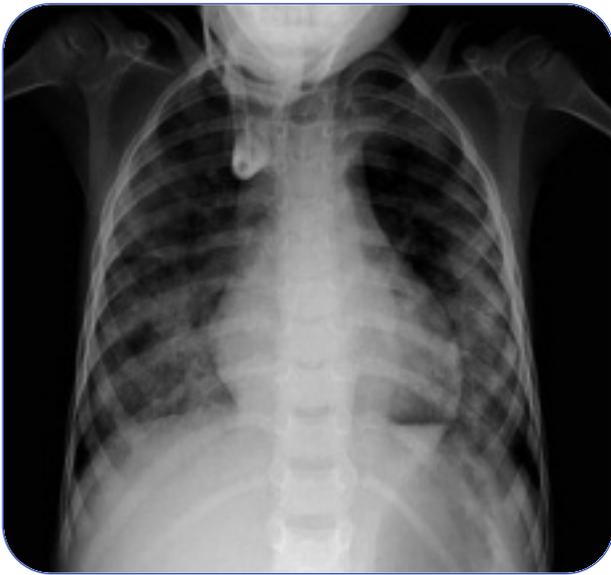


Figura 1 Rx torace all'ingresso in ospedale. Si evidenzia una diffusa ipodiafania dei campi polmonari per la presenza di multiple opacità a chiazza di aspetto cotonoso.



Figura 2 A distanza di due giorni il quadro radiografico è sostanzialmente invariato.

Viene instaurata una terapia con ceftazidime 1 g ogni 8 ore ev, furosemide 7 mg \times 3/die, ossigeno umidificato 2 l/min e aerosol terapia inizialmente ogni 20 minuti (nella prima ora) con beclometasone 1 ml e salbutamolo 8 gtt. Si osserva un modesto miglioramento delle condizioni generali e del quadro respiratorio, ma nonostante la terapia instaurata dopo 1 ora si osserva un progressivo

deterioramento del quadro generale e della funzione respiratoria. All'auscultazione del torace: murmure vescicolare ridotto diffusamente, soffio bronchiale in sede apicale. Si ripetono episodi di moderata desaturazione ($\text{SaO}_2 < 90\%$) con rientro a valori normali con ossigeno umidificato in maschera 4 l/min. L'emogas analisi su prelievo venoso evidenzia una lieve acidosi metabolica compensata. Si esegue una ecocardiografia che non mette in evidenza segni compatibili con il sospetto di edema polmonare.

Si assiste ad un aggravamento dello stato anemico (Hb 6,6 g/dl); in seguito al rilievo di un netto peggioramento del quadro respiratorio si decide di ripetere l'Rx-torace che mostra una distribuzione delle aree ipodiafane non dissimile al precedente controllo e segnalazione di un profilo netto del diaframma a sinistra, per possibile piccola falda aerea nel recesso anteromediale sinistro (Figura 2).

Le determinazioni dell'assetto coagulativo, immunoglobuline e sottopopolazioni linfocitarie risultano nella norma. Negative risultano anche emocolture, sierologia per *Mycoplasma Pneumoniae* e ricerca di sangue occulto fecale.

Escluse le ipotesi di edema polmonare cardiogeno, di embolia polmonare e di quadri legati a pneumopatia alveolare o interstiziale di natura infettiva (Tabella 1) viene preso in considerazione che il quadro clinico osservato possa essere compatibile con una ARDS-ALI. Sulla base del progressivo peggioramento delle condizioni di efficienza respiratoria si decide di trasferire il paziente presso il reparto di terapia intensiva. In terapia intensiva viene posizionata una maschera Venturi con erogazione di ossigeno 3 l/min con FiO_2 40%; la saturazione O_2 progressivamente mostra un graduale miglioramento e si mantiene su valori di 93-95% con diversi episodi di desaturazione (83%) durante notte. L'emogasanalisi arteriosa evidenzia $\text{PaO}_2 = 52$ mmHg, $\text{PaCO}_2 = 50$ mmHg, $\text{pH} = 7,37$. Viene introdotto in terapia il metilprednisolone 5 mg ev \times 4/die e successivamente 2mg/kg/dose ogni sei ore per 6 gg, seguiti da 1mg/kg/die per 10gg e proseguita la terapia con ceftazidime 750 mg ev \times 3/die, claritromicina 45 mg \times 2/die, furosemide 7 mg \times 3/die, O_2 4 l/min.

Nell'arco di diversi giorni, si osserva un lento e progressivo miglioramento del quadro clinico e radiologico, con graduale ripresa della funzione ventilatoria senza necessità di ricorrere all'intubazione tracheale con ventilazione meccanica. Le

Tabella 1 Principali patologie nella diagnosi differenziale dell'ARDS nel bambino.

Fattore scatenante	Segni/sintomi	Rx-torace	Altri esami
Disfunzione miocardica	Tachipnea, tirage, ipotensione reperto auscultatorio cardiaco, ridotta perfusione, epatomegalia	Infiltrati cotonosi, aumento della trama polmonare, linee B Kerley	ECG: Ipertrafia ventricolare ± bassi voltaggi, altre alterazioni
Semi-annegamento	Ipotermia (frequente), segni neurologici, cianosi, pallore	Edema polmonare, segni di aspirazione	Insorgenza di aritmie
Edema polmonare	Tachipnea, rantoli bibasali, tosse ed espettorato rosato schiumoso, ortopnea	Infiltrati alveolari soffici, congestione periilare, linee B Kerley	Alterazioni da cause epatiche, renali, vascolari
Embolia polmonare	Tachipnea, emottisi, dolore toracico	Sollevamento emidiaframma, infiltrati, atelettasie	Emogasanalisi, segni aspecifici ECG, alterazioni V/Q
Polmoniti	Polipnea, attivazione muscolatura ausiliaria, reperto auscultatorio	Assenza di edema polmonare, opacità lobari, versamento pleurico	

indagini diagnostiche praticate non hanno evidenziato anomalie di ANA, ENA, antiDNA, c-ANCA, p-ANCA, cIq, IgG-CIC, EBV, IgM antimicoplasma; il TORCH evidenziava un processo infettivo di origine virale (HSV IgM).

Criteri per ARDS/ALI

L'ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) e l'ALI (Acute Lung Injury) sono la manifestazione di un danno polmonare bilaterale acuto, caratterizzate da grave insufficienza respiratoria con ipossiemia e da edema polmonare non cardiogeno. La distinzione si basa sul rapporto tra pressione parziale dell'ossigeno a livello arterioso (PaO_2) e concentrazione dell'ossigeno inspirato (FiO_2). L'ALI è caratterizzata da un rapporto inferiore a 300 mmHg mentre l'ARDS da un rapporto inferiore a 200 mmHg (1).

La diagnosi di ARDS si basa sulla presenza di alcuni fattori: anamnesi compatibile con uno dei possibili eventi scatenanti; quadro clinico di *distress* respiratorio in assenza di segni di scompenso cardiaco; presenza di caratteristici segni radiologici e dati di laboratorio.

Non esistono test di laboratorio specifici di ARDS. L'emogas arterioso è, tra i test aspecifici, il più

appropriato. Esso è di fondamentale importanza, in quanto permette di valutare il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, necessario per il rispetto dei criteri diagnostici. Utilizzato nel monitoraggio in continuo del paziente permette di valutare la severità della malattia.

In fase iniziale può essere presente un'alcalosi respiratoria che riflette l'iperventilazione e l'ipocapnia.

Nell'evoluzione della patologia, compare ipercapnia legata all'aumento dello spazio morto e dello *shunt* intrapolmonare. Infine, non meno importante, l'ipossiemia, spesso refrattaria alla somministrazione di ossigeno. In relazione alla patologia sottostante può essere presente anche acidosi metabolica. La radiografia toracica è essenziale per la diagnosi di ARDS/ALI, seppure negli stadi iniziali può essere del tutto normale e le alterazioni osservate non siano patognomoniche. Col progressivo sviluppo dell'essudato infiammatorio, si evidenzia un'opacità dei polmoni "a vetro smerigliato", in cui l'aumento della densità polmonare è paragonabile ad un velo che oscura le ombre vascolari. In seguito si possono avere un opacimento apparentemente omogeneo degli spazi aerei, oppure delle opacità a chiazze, di aspetto cotonoso, e può osservarsi un broncogramma aereo (2).

Discussione

La patologia ha avuto un decorso favorevole sia per l'evoluzione del quadro clinico che per la durata dello stesso. Normalmente, a causa dell'ipossiemia progressiva, si deve ricorrere all'intubazione tracheale con ventilazione meccanica e sono pochi i pazienti che rispondono, almeno inizialmente, alla sola supplementazione di ossigeno in maschera.

Infine il trattamento con salbutamolo in aerosol e con metilprednisolone endovena è avvenuto in accordo con le recenti acquisizioni della letteratura (3, 4) che indicano un beneficio quando usati rispettivamente all'inizio e nelle fasi avanzate della malattia. Oltre all'ossigeno terapia, è stata instaurata una terapia antibiotica ad ampio spettro nell'ipotesi iniziale di un'infezione batterica quale evento scatenante, supportata anche dai valori modestamente aumentati dei neutrofilii. Tale dato non è stato confermato dalle indagini colturali e sierologiche, da cui è risultata una positività per HSV IgM. Riteniamo che tale infezione possa aver innescato il danno polmonare seguito da ARDS. Nicola è stato dimesso dopo circa due settimane

di degenza ospedaliera e le sue condizioni cliniche erano buone. Al successivo controllo, dopo circa 40 giorni, è stata praticata una TC (Figura 3) che ha messo in evidenza la presenza di un ispessimento della trama interstiziale, verosimilmente da attribuire a modesta fibrosi, fenomeno che rappresenta l'evenienza più comune nei pazienti sopravvissuti all'ARDS e che generalmente si accompagna ad un lieve deficit della funzione respiratoria per malattia restrittiva. Un'ulteriore valutazione ecocolor-doppler cardiaca non ha evidenziato un aumento delle pressioni arteriose endoluminali. Un ulteriore controllo a 6 mesi dalla diagnosi evidenzia un ulteriore miglioramento del quadro radiologico.

La tenera età del paziente ci impedisce attualmente ulteriori valutazioni della funzione respiratoria, quali la determinazione del volume residuo e della capacità polmonare totale.

Conclusioni

La presentazione clinica del *distress* respiratorio con dispnea ingravescente, tachipnea importante e affaticamento dei muscoli respiratori, successivamente

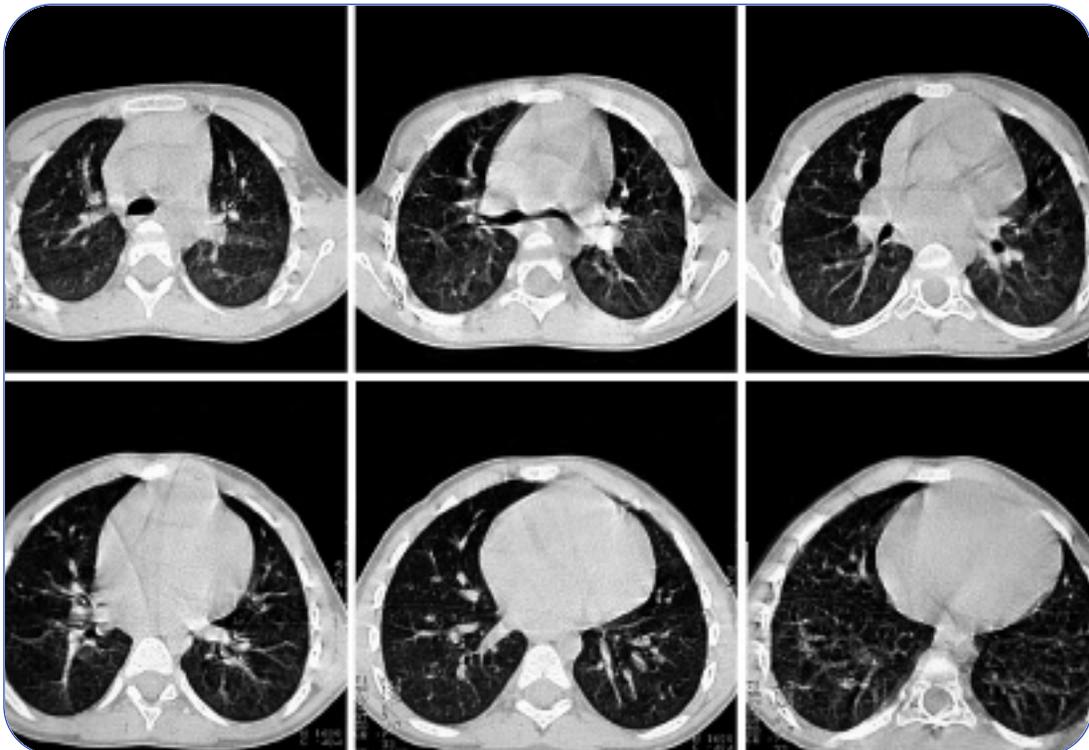


Figura 3 La TAC torace, eseguita dopo circa 45 giorni dall'esordio della malattia, non evidenzia alterazioni Td-metriche parenchimali, focali o diffuse, né linfo-adenopatie ilo-mediastiniche.

confermati dalla desaturazione arteriosa e dall'ipossiemia, hanno rappresentato un campanello d'allarme; così come il mancato miglioramento all'ossigeno-terapia e la stretta dipendenza da questa per il mantenimento dei valori accettabili di SaO₂ nei giorni successivi.

La buona risposta all'ossigeno terapia in maschera del piccolo è stata espressione di un quadro clinico non

evolutivo ed ha rappresentato un fattore protettivo, in quanto ha evitato l'utilizzo della ventilazione meccanica, che da numerose osservazioni in letteratura è ritenuta essere alla base di buona parte del danno polmonare e delle eventuali complicanze (7).

Bibliografia

1. Bernard GR, Antigas A, Brigham KI, et al. The American-European consensus conference on ARDS. *Definition, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination*. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149 (3 pt 1): 818-824.
2. Milne ENC, Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. *The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema*. Am J Roentgenol 1985; 144: 879-894.
3. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. *The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial*. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173 (3): 281-287. Epub 2005 Oct 27.
4. Manocha S, Gordon AC, Salehifar E, et al. *Inhaled beta-2 agonist salbutamol and acute lung injury: an association with improvement in acute lung injury*. Crit Care 2006; 10 (1): R12.
5. Valta P, Uusaro A, Nunes S, et al. *Acute respiratory distress syndrome: frequency, clinical course, and costs of care*. Crit Care Med 1999; 27: 2367-2374.
6. Ware LB, Matthay MA. *The acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med 2000; 342: 1334-1349.
7. Anderson MR. *Update on pediatric acute respi-*

Gianfranco Beghi, Alessandra Zenga, Luigi Terracciano, Teresita Sarratud, Alessandro Fiocchi

Melloni Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli – Melloni, Milano

Un asma inusuale

An unusual asthma

Parole chiave: asma, destroposizione aorta

Key words: *asthma, dextroposition aorta*

Accettato per la pubblicazione il 14 maggio 2008.

Corrispondenza: Dott. Alessandro Fiocchi, Via Melloni 52, 20129 Milano; e-mail: allerg@tin.it

Caso clinico

Il piccolo P, dell'età di 4 anni, giungeva alla nostra osservazione per una consultazione clinica con una storia pregressa di wheezing ed infezioni ricorrenti delle alte e basse vie respiratorie. P. è secondogenito, ha un'anamnesi familiare silente per allergopatie ed asma; viene riferita familiarità nel ramo paterno per diabete di tipo 2. Il bambino è nato a termine dopo gravidanza normodecorsa, da parto eutocico spontaneo. Peso alla nascita 3800 g. Periodo neonatale decorso fisiologicamente. È stato allattato al seno e svezzato all'età di 5 mesi. Ha effettuato le vaccinazioni di legge, cui i genitori hanno deciso di associare anti-Hib, anti-pertosse, vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia (MPR) ed anti-meningococcica. A partire dall'età di 2 anni il piccolo inizia a presentare ripetuti episodi infettivi a carico delle alte e basse vie respiratorie, associati a broncospasmo. Un episodio a 2 anni e 10 mesi viene rubricato come broncopolmonite sinistra e trattato a domicilio con terapia antibiotica iniettiva, senza documentazioni ematochimiche né radiologiche. Per la presenza di broncospasmo frequente, il bambino viene sottoposto a ripetute indagini immunoallergologiche (IgE totali, dosaggio di IgE specifiche per inalanti ed alimenti, IgA, IgG, IgM, tipizzazione linfocitaria, sottoclassi IgG) risultate nella norma ad eccezione della sensibilizzazione per acari (dosaggio IgE specifiche: *Dermatophagoides farinae* 5,6 kUI/L, *Dermatophagoides pteronyssinus* 4,6 kUI/L)

ed esegue test del sudore e dosaggio dell'alfa-1-antitripsina, non indicativi di alcuna patologia. Viene comunque posta diagnosi di asma moderato persistente ed intrapresa terapia con fluticasone per via inalatoria al dosaggio di 250 mcg/die.

Poiché tuttavia la risposta clinica al trattamento farmacologico prescritto è di scarso successo, in considerazione anche della negatività per allergia dell'anamnesi familiare e delle indagini specifiche, il bambino viene riferito al nostro Centro all'età di 4 anni e mezzo per rivalutare la correttezza della diagnosi. Viene eseguita una spirometria che risulta nella norma; un test di broncoprovocazione aspecifica risulta tuttavia positivo. Negativa la prova da sforzo libero (corsa per 6 minuti). La sintomatologia migliora e, con l'appropriata spiegazione delle tecniche d'inalazione con distanziatori, diviene possibile derubricare l'asma a lieve persistente e ridurre il trattamento con fluticasone al dosaggio di 100 mcg/die. Tuttavia il bambino dopo qualche mese dalla prima consultazione presso il nostro centro, mentre è in vacanza all'estero, in piena estate presenta un secondo episodio di broncopolmonite con $t^{\circ} >40^{\circ}\text{C}$ per quattro giorni, che richiede il ricovero nell'Ospedale locale e trattamento parenterale con ceftriaxone. Il quadro radiografico standard del torace (non in nostro possesso) descrive al referto il sospetto di possibili bronchiectasie. Nel *follow-up* post-ricovero il piccolo presenta un costante sibilo tele-espilatorio localizzato a sinistra

e alle prove di funzionalità respiratoria viene riscontrata una lieve ostruzione bronchiale (MEF50 92%, MEF25 88% rispetto al predetto).

Per questo motivo si decide di ricoverare il piccolo per ulteriore approfondimento diagnostico mediante l'esecuzione di TAC polmonare per l'esclusione di bronchiectasie.

All'ingresso in reparto P. si presenta in buone condizioni generali, apiretico: peso kg 22,0 (75° centile); altezza cm 114,5 (50°-75° centile). L'esame obiettivo generale non evidenzia alterazioni di

particolare rilievo o significato patologico attuale o pregresso. Poiché il piccolo è estremamente collaborante, nonostante l'età, si rende possibile eseguire esame TAC ad alta risoluzione del torace, senza necessità di narcosi. L'indagine viene condotta sia con alcune scansioni ad alta risoluzione, sia con tecnica spirale a strato sottile. Dall'indagine emerge l'assenza di alterazioni di tipo bronchiectasico a carico dei lobi polmonari, con qualche fine disomogeneità in sede lingulare, compatibile con postumi di alterazione flogistica. Non segni di *air trapping*, né di alterazioni flogistiche pleuro-parenchimali in atto. Collateralmente tuttavia viene riscontrato un anomalo decorso della aorta toracica discendente, che si pone in sede retro esofagea, con un decorso mediano-paramediano destro (aorta parzialmente destroposta), con arco aortico in sede. La posizione anomala dell'aorta condiziona una dislocazione anteriore dell'esofago che risulta compresso e subisce una impronta estrinseca nel 3° medio ed una compressione estrinseca a livello della carena, con riduzione di calibro, peraltro modesta, del bronco principale sinistro (Figure 1-3).

Viene quindi posta diagnosi di infezioni polmonari con broncospasmo secondarie a compressione estrinseca sul bronco principale sinistro, determinato dall'esofago dislocato da un'anomalia del decorso aortico (aorta destroposta). Per meglio definire i contatti ed i confini dell'anomalia, il bambino viene inviato ad altro Centro specialistico per

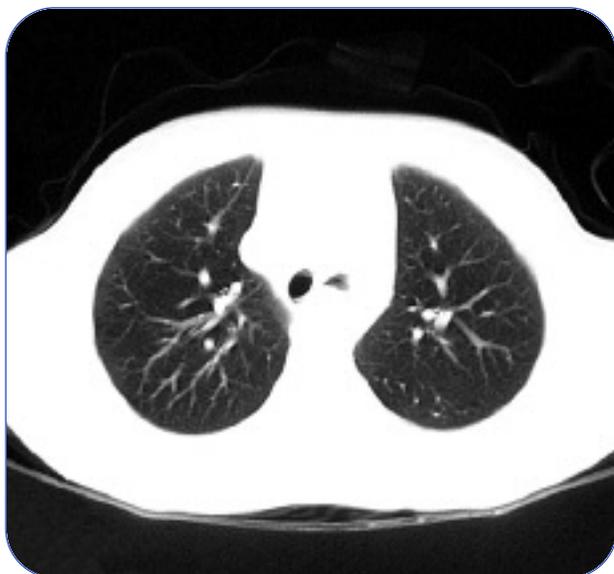


Figura 1 Impronta estrinseca esercitata sull'esofago dall'aorta.



Figura 2 Compressione del bronco principale sinistro il cui lume è visibilmente ridotto.



Figura 3 L'anomala disposizione dell'aorta è la causa della compressione.

eseguire RMN dei vasi mediastinici, onde valutare correttamente l'emergenza dei tronchi sovraortici e la disposizione dei grandi vasi del mediastino. Posto quindi in trattamento con cicli di antibiotico (azitromicina, 15 mg/kg/die per cicli di tre giorni ogni 14) e proseguendo la terapia antiasmatica, il bambino non manifesta più infezioni ed asma. È stata eseguita immunoterapia specifica per acari per via sublinguale per tre anni. Oggi il bambino, all'età di 9 anni, non ha più manifestato broncopolmoniti né asma.

Discussione

P è stato a lungo interpretato come un bambino asmatico. Anche dopo che era stato riferito alla nostra struttura, il test di valutazione iniziale fu interpretato come indicativo di asma per la presenza di positività dopo test di broncoprovocazione aspecifico (1). Successivamente il quadro clinico del bambino andò a stabilizzarsi permettendo la riduzione della terapia corticosteroidica. Solo la ricorrenza di broncopolmonite sinistra per la seconda volta, con caratteri di violenza e difficile risoluzione pose la necessità di una diagnosi differenziale nell'ambito delle infezioni respiratorie recidivanti (Tabella 1). Il sospetto radiologico di bronchiectasie posto in altra sede, benché non documentato da radiografie in

nostro possesso, rese necessaria la tomografia toracica che rilevò la compressione bronchiale da parte di una struttura posteriore al bronco identificabile come una parziale destroposizione dell'aorta. Il bronco era ridotto ad un lume di 2 mm, il che rendeva conto dello stridor (che si verifica sotto i 5 mm) (2). La compressione estrinseca delle vie respiratorie intratoraciche è ben descritta nella letteratura pediatrica. In una review di 46 casi di esito di atresia esofagea, 12 svilupparono compressione vascolare per dilatazione dell'esofago (3).

La destroposizione dell'aorta è prevalentemente diagnosticata nell'infanzia, e se associata ad altri difetti cardiologici (come nella tetralogia di Fallot) viene già individuata durante i controlli ecocardiografici nella vita fetale. La sua incidenza è rara se isolata. Quando non associata con malformazioni congenite più complesse (4), la diagnosi si verifica dopo anni di visite specialistiche e può essere sfuggente o ritardata. Il paziente con destroposizione dell'aorta a seconda delle strutture compresse o che vengono deviate può presentare una sintomatologia piuttosto variabile. Generalmente gli specialisti che vengono spesso consultati sono il gastroenterologo per la comparsa di disfagia e lo pneumologo per il verificarsi di infezioni respiratorie ricorrenti, di polmoniti o di crisi respiratorie parossistiche.

Tabella 1 Infezioni ricorrenti respiratorie: diagnosi differenziale.

Difetti anatomici congeniti	<ul style="list-style-type: none"> • Palatoschisi • Sequestri polmonari • Fistole tracheo-esofagee • Ipoplasia polmonare • Anelli vascolari • Cardiopatie congenite
Deficit immunologici sistemici	<ul style="list-style-type: none"> • Immunodeficienze primarie • Immunodeficienze acquisite • Deficit della fagocitosi • Difetti del complemento • Splenectomia • Drepanocitosi
Deficit immunologici locali	<ul style="list-style-type: none"> • Deficit selettivo di IgA
Sindromi da aspirazione	<ul style="list-style-type: none"> • Corpo estraneo • Reflusso gastroesofageo • Anomalie della deglutizione
Fibrosi cistica	
Anomalie della clearance muco-ciliare	<ul style="list-style-type: none"> • Congenite • Acquisite

Nel nostro caso la parziale destroposizione dell'aorta toracica non era associata ad altre alterazioni cardiache con conseguenti alterazioni emodinamiche. Il bambino, nonostante la compressione esercitata sull'esofago per l'anomalo decorso dell'aorta, non aveva mai presentato disturbi gastrointestinali. Nel caso riportato la radiografia standard del torace non evidenziò reperti patologici a livello dell'albero vascolare, e fu l'anamnesi insieme con il sospetto riferito di bronchiectasie a far decidere per l'esame risultato poi decisivo per la diagnosi. In caso di bronchiectasie alla radiografia del torace è possibile evidenziare un ispessimento delle pareti bronchiali e delle immagini a binario

che in sezione appaiono invece ad anello; tuttavia è la TAC del torace ad alta risoluzione (1-2 mm) ad essere oggi considerata il gold standard per la diagnosi (5, 6).

Questo caso estende la diagnosi differenziale di asma nel bambino alle malformazioni vascolari. Secondo i più recenti documenti di consenso, la ricerca di tali condizioni deve essere riservata a casi di scarsa risposta al trattamento correttamente posto ed eseguito (7); in questo caso la risposta al trattamento sembrava discreta, ma l'idea di procedere venne dall'episodio di broncopolmonite sinistra con i suoi strascichi clinici e con la sua interpretazione radiologica.

Bibliografia

1. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. *Interpretative strategies for lung function tests*. Eur Respir J 2005; 26: 948-968.
2. Stern EJ, Graham CM, Webb WR, Gamsu G. *Normal trachea during forced expiration: dynamic CT measurements*. Radiology 1993; 187: 27-31.
3. Triglia JM, Guys JM, Borrione CL. *Tracheomalacia caused by arterial compression in esophageal atresia*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994; 103: 516-521.
4. Iwanczak F, Smigiel R, Blitek A, et al. *The triple "a" syndrome confirmed by molecular analysis: a case report of 7-year-old boy*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 87-89.
5. *Conventional high-resolution CT versus helical high-resolution MDCT in the detection of bronchiectasis*. AJR Am J Roentgenol 2006; 187 (2): 414-420.
6. Chooi WK, Mattheus S, et al. *Multislice helical CT: the value of multiplanar image reconstruction in assessment of the bronchi and small airways disease*. Br J Radiol 2003; 76: 536-540.
7. Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H, et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report*. The European Pediatric Asthma Group. Allergy 2008; 63: 5-34.

Serena Panigada*, Giuseppe Losurdo°, Oliviero Sacco*, Maurizio Dorati*, Alice Amisano*, Giovanni Arturo Rossi*, Raffaella Giacchino°

* U. O. Pneumologia e ° U. O. Malattie Infettive, Istituto "G. Gaslini"

Un caso di iperdistensione acuta del polmone sinistro

A case of acute hyperinflation of the left lung

Parole chiave: età pediatrica, ostruzione bronchiale acuta polmone sinistro, tubercolosi endobronchiale

Key words: infant, left lung hyperinflation, endobronchial tuberculosis

Accettato per la pubblicazione il 15 maggio 2008.

Corrispondenza: Dott. Oliviero Sacco, U. O. Pneumologia, Istituto "G. Gaslini", Largo Gaslini 5, I 6147 Genova; e-mail: olivierosacco@ospedale-gaslini.ge.it

Caso clinico

B. è un bambino di 2 anni e 3 mesi di madre peruviana e padre tunisino, nato in Italia a termine dopo una gravidanza normodecorsa, quindi regolare ciclo vaccinale. Dal compimento del primo anno di vita comparsa di infezioni delle alte vie respiratorie, spesso complicate da broncospasmo, trattate con vari cicli di antibiotico e terapia inalatoria con beneficio. Nel gennaio 2007 episodio di tosse insistente e temperatura febbrile, trattato come al solito con antibiotico terapia (amoxicillina), con iniziale beneficio ma pronta ricaduta alla sospensione della terapia.

Per questo motivo il giorno 12.02.2007 viene condotto al Pronto Soccorso (PS) dell'Istituto "Giannina Gaslini" (IGG). La visita evidenzia buone condizioni generali, febbre (37,7°C), saturazione arteriosa pari al 97%, frequenza cardio-respiratoria nella norma; all'auscultazione del torace è presente una netta riduzione della trasmissione del respiro in sede medio basale sinistra. La radiografia del torace mostra netta iperespansione del polmone sinistro, con *shift* del mediastino controlateralmente e conseguente ipoespansione del polmone controlaterale (Figura 1). In scopia, in fase inspiratoria, lo spostamento del mediastino diventa più accentuato. Gli esami ematochimici d'urgenza dimostrano indici di flogosi negativi e all'emocromo lieve

aumento dei globuli bianchi (GB 14,000/ μ L) con formula leucocitaria armonica per l'età.

Il quadro clinico e radiologico, compatibile con ostruzione del bronco principale sinistro con meccanismo a valvola, suggerisce la diagnosi di



Figura 1 Radiografia del torace all'ingresso al PS, con netta iperespansione del polmone sinistro, shift del mediastino controlateralmente e relativa ipoespansione del polmone controlaterale.

probabile inalazione di corpo estraneo. Viene pertanto eseguita in urgenza videobroncoscopia, che dimostra la presenza di neoformazione mammellonata che, a partenza dalla parete laterale del bronco principale sinistro, poco dopo la sua origine, aggetta nel lume occludendolo in maniera pressoché completa (Figura 2). La lesione, ricoperta da mucosa integra, senza caratteristiche infiammatorie, appare di consistenza elastica, un po' dislocabile dall'endoscopio, che riesce a oltrepassare la zona di occlusione, visualizzando a valle

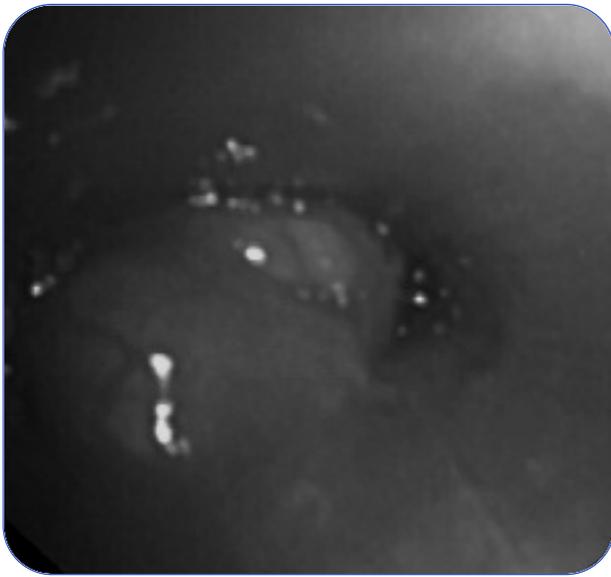


Figura 2 Immagine endoscopica del bronco principale sinistro poco dopo la sua origine, con neoformazione mammellonata che, a partenza dalla parete bronchiale laterale, aggetta nel lume occludendolo in maniera pressoché completa.

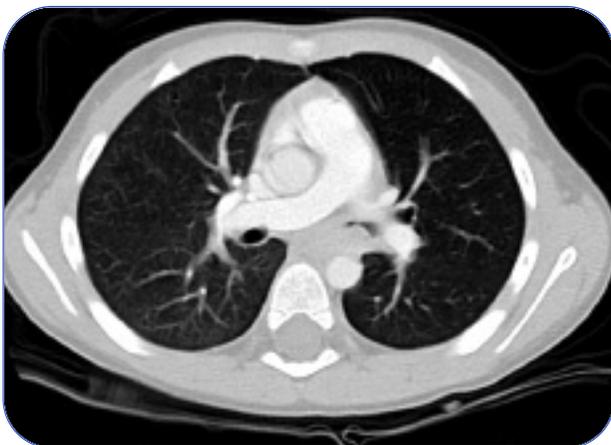


Figura 3 TC del torace che dimostra iperdiafania del polmone sinistro e, in corrispondenza della neoformazione endobronchiale, pressoché totale oblitterazione del lume del bronco principale sinistro ed ispessimento della sua parete, senza alcuna evidenza di adenomegalie: né ilari né mediastiniche.

un albero bronchiale del tutto nella norma. Vengono effettuati prelievi biotipici della lesione. Il paziente viene ricoverato presso la U. O. Pneumologia.

Nei giorni seguenti risultano negativi: i tamponi nasale e faringeo, le ricerche sierologiche per i principali virus e batteri pneumologici e l'intradermoreazione secondo Mantoux. La TC del torace, oltre all'iperdistensione del polmone sinistro, dimostra l'ispessimento della parete del bronco principale sinistro, in corrispondenza della neoformazione, senza alcuna evidenza di adenomegalie né ilari né mediastiniche (Figura 3). L'esame istologico delle biopsie endoscopiche dimostra reazione flogistica cronica tipo pseudotumor infiammatorio, la colorazione di Ziehl-Nielsen non evidenzia la presenza di bacilli alcool-acido resistenti.

B. viene trattato con steroide ed antibiotico per via parenterale. Dopo 8 giorni di degenza il paziente viene dimesso con reperto toracico che mostra ancora modica ipotrasmissione del respiro a sinistra, la radiografia del torace si è comunque pressoché normalizzata.

Dopo tre settimane a domicilio il paziente viene nuovamente ricoverato, questa volta presso la U. O. Malattie Infettive, per persistenza dei segni clinici di ipoventilazione del polmone sinistro, con il programma di effettuare una seconda broncoscopia. Questa evidenzia un quadro endoscopico del tutto sovrapponibile al precedente. Si praticano ripetuti broncoaspirati/lavaggi bronchiali della zona, quindi nuovamente si procede all'esecuzione di biopsie, questa volta più numerose e profonde, della neoformazione che appare di aspetto lardaceo, con del materiale denso biancastro al suo interno (Figura 4). L'esame istologico conferma la presenza di un processo flogistico granulomatoso, con aree di necrosi. Mentre la colorazione di Ziehl-Nielsen mette in evidenza rarissimi bacilli alcool-acido resistenti, la ricerca mediante sonda molecolare (PCR) per *Mycobacterium tuberculosis complex* su tre campioni di broncoaspirato risulta negativa: 4184 RLU (valori significativi >30000 RLU), come pure negativi sono l'esame colturale per micobatteri eseguito sul bronco aspirato, la ripetizione dell'intradermoreazione secondo Mantoux, il test di proliferazione linfocitaria per antigeni micobatterici su linfociti periferici del paziente.

Ad un'anamnesi più approfondita risulta che il paziente, nell'ambito familiare, era venuto in più occasioni a contatto con un soggetto adulto, affetto

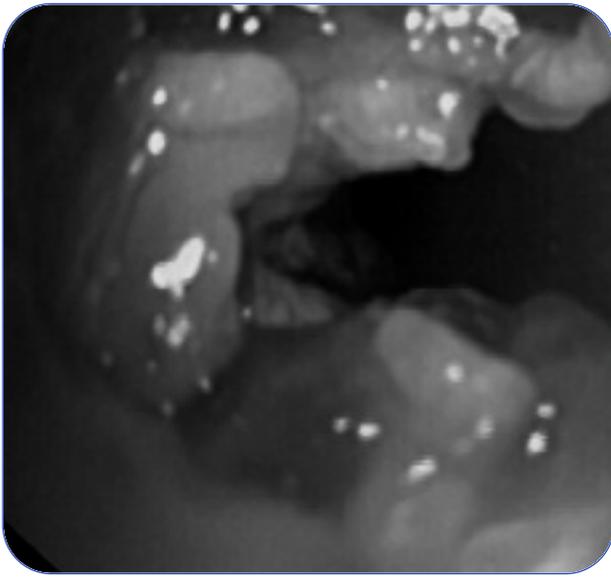


Figura 4 L'esecuzione di ripetute, profonde biopsie sulla neof ormazione endobronchiale, nel corso del secondo esame endoscopico, ne rompe l'involucro epiteliale mucoso e ne rivela la struttura interna, composta di materiale denso e biancastro al suo interno.

da tubercolosi polmonare in forma aperta, infettiva. Nonostante la negatività delle indagini specifiche si decide comunque di avviare una terapia anti-tubercolare con 4 farmaci (etambutolo, pirazinamide, rifampicina ed isoniazide), e di ricontrollare il paziente dopo 30-40 giorni. In tale occasione le condizioni cliniche sono ottime, il reperto toracico normalizzato, con simmetrica trasmissione del respiro. La ripetizione dell'intradermoreazione secondo Mantoux dimostra comparsa di reattività cutanea, con infiltrato di 5 mm. Viene pertanto confermata la terapia in atto e, nel mese di ottobre '07, al compimento della terapia antitubercolare (etambutolo -2 mesi, pirazinamide -3 mesi, rifampicina e isoniazide -7 mesi) viene eseguita una terza broncoscopia, che dimostra completa risoluzione della lesione descritta, con *restitutio ad integrum* della parete del bronco principale sinistro. Negli stessi giorni si ripete anche un'intradermoreazione secondo Mantoux che dimostra una positività più marcata, con un infiltrato di 12 millimetri.

Discussione

La causa dell'occlusione del bronco polmonare principale sinistro, in prima ipotesi suggestiva di inalazione di corpo estraneo, all'endoscopia risultava invece essere una neof ormazione, che alle prese biottiche era composta da un processo

flogistico - granulomatoso necrotizzante, che non aveva risposto al ciclo di terapia antibiotica e cortisonica prescritto (1-4).

Al secondo ricovero, anche se l'esame istologico delle biopsie era fortemente suggestivo per micobatteriosi (tipica o atipica), le indagini mirate al *M. tuberculosis complex* (ricerca mediante PRC ed esami colturali) risultavano negative, e pure negativa era l'intradermoreazione tubercolare ed i test di proliferazione linfocitaria (5).

La positività dell'esame diretto o di quello colturale è chiaramente legata alla quantità di bacilli presenti nel campione: se questa è molto scarsa anche l'esame colturale può risultare negativo, come spesso succede in età pediatrica. L'impiego di tecniche di biologia molecolare come la PCR, capaci di amplificare di molto il segnale dato dalla sequenza di nucleotidi specifica del microrganismo in studio, riesce generalmente ad ovviare alla scarsità della carica batterica. Nel nostro caso, invece, anche questa metodica è risultata negativa, probabilmente per il fatto che il broncoaspirato era stato eseguito quando ancora il processo granulomatoso bronchiale era ricoperto da mucosa integra.

Nel prendere la decisione di iniziare la terapia antitubercolare, ci si è quindi dovuti basare solo sulla presenza di flogosi granulomatoso necrotizzante alle prese biottiche, molto suggestiva per una reazione infiammatoria tubercolare, accompagnata dalla presenza di bacilli alcool-acido resistenti. Anche il dato anamnestico deponeva per l'ipotesi di essere di fronte ad una forma di tubercolosi esclusivamente a localizzazione endobronchiale al momento della diagnosi, ed il risultato della TAC toracica è stato quindi interpretato come supporto a questa diagnosi. L'esame documentava infatti soltanto l'ispessimento della parete del bronco principale sinistro alla sua origine, in corrispondenza della lesione endoluminale, senza alcun segno di lesione parenchimale compatibile con un complesso primario, né di reazione linfonodale ilare (6). Non si può comunque escludere che nei mesi precedenti il paziente abbia presentato un piccolo complesso primario, poi risoltosi spontaneamente, cui è conseguita reazione linfonodale, che ha poi coinvolto anche la parete bronchiale, con formazione di granuloma reattivo.

A questo riguardo si deve ricordare che la vascolarizzazione bronchiale è di pertinenza prevalentemente sistemica, e poiché il drenaggio linfatico tende a seguire la vascolarizzazione della parete

bronchiale, i vasi linfatici bronchiali tendono ad essere più di pertinenza dei linfonodi mediastinici e periaortici (7).

Anche il viraggio verso la positività dell'intradermoreazione tubercolare concorre a far ritenere come effettivamente fosse in gioco il bacillo della tubercolosi. Si può infatti ragionevolmente ritenere come all'inizio la carica batterica fosse scarsa e la reazione infiammatoria poi limitata ad una ristretta zona della parete bronchiale, così che il sistema immunitario ha impiegato molte settimane a produrre un

numero di cloni linfocitari PPD specifici, sufficientemente rappresentati a livello di popolazione di linfociti circolanti, da riuscire a produrre una positività all'intradermoreazione.

In ogni caso, come valutazione conclusiva, anche se non si è riusciti ad avere prove definitive sulla presenza del *M. tuberculosis*, la buona risposta alla terapia specifica messa in atto, con completa risoluzione della lesione endoluminare dopo 7 mesi di terapia, ha confermato nel tempo come tale decisione sia stata favorevole per il paziente.

Bibliografia

1. Um SW, Yoon YS, Lee SM, et al. *Predictors of persistent airway stenosis in patients with endobronchial tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12 (1): 57-62.
2. Prada Arias M, Jardón Bahía JA, Rodríguez Barca P, et al. *Endobronchial tuberculous granuloma in children*. *Eur J Pediatr Surg* 2006; 16 (4): 265-268.
3. Kreisel D, Arora N, Weisenberg SA, et al. *Tuberculosis presenting as an endobronchial mass*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133 (2): 582-584.
4. Wong JS, Ng CS, Lee TW, Yim AP. *Bronchoscopic management of airway obstruction in pediatric endobronchial tuberculosis*. *Can Respir J* 2006; 13 (4): 219-221.
5. Lao LY, De Guia T. *Tuberculin skin testing: determinants and reaction*. *Respirology* 1999; 4 (3): 311-317.
6. Singla R, Kumar A, Chauhan D, et al. *Endobronchial tuberculosis presenting as tumorous mass*. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2007; 49 (1): 45-47.
7. Leak LV, Ferrans VJ. *Lymphatics and lymphoid tissue*. Chapter 4.2.6. In: Crystal RG, West JB, Barnes PJ, Weibel ER. "The Lung: Scientific Foundations". N.Y.: Raven Press 1991.

Fabio Cardinale, Maria S. Loffredo, Iolanda Chinellato, Fernanda Cristofori, Tommaso Tronci, Alessandro Dellino, Francesca Di Domenico, Maria Felicia Mastrototaro, Annarita Capiello, Francesca Carella, Alessandro Plebani*, Lucio Armenio

Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, A. O. Policlinico, Università di Bari; * Clinica Pediatrica, Università di Brescia

Immunodeficienza primitiva non convenzionale quale causa di broncopatia cronica ostruttiva con bronchiectasie: case report

Unconventional primary immunodeficiency causing chronic obstructive lung disease with bronchiectasis: case report

Parole chiave: immunodeficienza primitiva, linfociti B memory, malattia polmonare cronica ostruttiva

Key words: *primary immunodeficiency, B memory lymphocytes, chronic obstructive lung disease*

Accettato per la pubblicazione il 15 maggio 2008.

Corrispondenza: Dott. Fabio Cardinale, Clinica Pediatrica "S. Maggiore", A. O. Policlinico, Piazza G. Cesare 11, 70100 Bari; e-mail: fabiocardinale@libero.it

Introduzione

In accordo con la definizione delle Linee Guida GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease), la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è "una malattia caratterizzata da una limitazione cronica e non completamente reversibile al flusso aereo, associata a svariate comorbidità che possono contribuire alla gravità della malattia nel singolo paziente" (1). Per quanto rappresenti una patologia propria dell'età adulta e senile, la BPCO può interessare anche l'età pediatrica, in rapporto a patologie polmonari (ad es. broncodisplasia del pretermine, bronchiectasie congenite) o multisistemiche (ad es. fibrosi cistica, discinesia ciliare primaria) causa di un danno d'organo e di alterazioni persistenti anatomo-funzionali a carico delle vie aeree. Comprensibilmente, accanto alle patologie testé descritte, un ruolo fondamentale nel determinismo della BPCO, nel

bambino come nell'adulto, viene svolto da molteplici fattori di suscettibilità legati all'ospite, in grado di influenzare la risposta di quest'ultimo nei confronti di alcune noxae esogene, in primis di natura microbica. Difatti, la capacità da parte dell'individuo di elaborare un'efficiente risposta immunologica nei confronti dei patogeni respiratori rappresenta un fattore determinante nel condizionare l'insorgenza, il decorso, la durata e le possibili complicanze a seguito del contatto con gli stessi. Pertanto, tra le cause più rare di BPCO nell'età evolutiva, vanno ricordate le immunodeficienze (ID) primitive. Ad oggi sono note più di 200 ID primitive, di cui più della metà possiede basi molecolari note, tra le quali prevalgono di gran lunga per frequenza i deficit dell'immunità anticorpale (2-4). La probabilità che pazienti con deficit anticorpali maggiori (ad es. Agammaglobulinemia X-

linked) sviluppino una BPCO, anche a seguito dell'inizio della terapia sostitutiva, è stata ben descritta in letteratura (5). Negli ultimi anni, comunque, grande attenzione è stata dedicata in letteratura alla esistenza, accanto alle tipologie "classiche" di ID primitive, di forme "non convenzionali", caratterizzate da un possibile esordio dei sintomi in età adulta, dal non esprimersi esclusivamente nelle cellule del sistema emopoietico, dall'assenza di importanti alterazioni immuno-fenotipiche e dall'aver uno spettro di suscettibilità microbica alquanto ristretto. Nell'ambito delle forme umorali, da tempo è nota ad esempio l'esistenza di ID del tutto selettive, contraddistinte dalla incapacità di elaborare risposte anticorpali protettive (soprattutto nei confronti di polisaccaridi capsulari batterici) in presenza di normali livelli sierici di immunoglobuline (Ig) e sottoclassi IgG (6, 7). Le basi molecolari di queste forme non sono ancora oggi perfettamente note, sebbene alcuni dati preliminari indichino una loro origine in disturbi del *signaling* intracellulare a valle dei Toll-like receptors (8, 9).

Il presente caso clinico ha come oggetto la storia di un bambino con anamnesi patologica di infezioni recidivanti a carico delle basse vie aeree esordite nelle prime epoche di vita. Una valutazione immunologica di primo livello aveva documentato la presenza di un valore di Ig adeguato per l'età ed un numero normale di cellule B e T circolanti. Uno studio di tipo qualitativo delle sottopopolazioni linfocitarie B, effettuato mediante stimolazione antigenica in vitro, ha, poi, dimostrato la presenza di un peculiare fenotipo immunologico, caratterizzato dalla esclusiva presenza di cellule B di tipo transizionale, incapaci di differenziarsi in linfociti B *memory* e, dunque, di elaborare una risposta anticorpale nei confronti di Ag polisaccaridici.

Il caso di Marco...

Marco è un bambino di 11 anni, unicogenito, nato a termine da genitori non consanguinei, di razza caucasica, condotto alla nostra osservazione per accertamenti in merito a una patologia da broncopolmoniti ricorrenti e tosse cronica. Nell'anamnesi familiare non vengono riferite sindromi da immunodeficit primitivo o secondario o altre patologie degne di rilievo nel gentilizio. Il piccolo era stato vaccinato per MPR all'età di 14 mesi e aveva sviluppato la varicella a 2 anni senza riportare complicanze. A partire dall'età di 3 anni, il paziente ha iniziato ad accusare episodi recidivanti di flogosi delle basse vie aeree, occorsi il più delle volte in apiressia,

caratterizzati da tosse produttiva, con persistenza di sintomi anche nei periodi intercritici e nei mesi estivi. L'Rx standard del torace, eseguito in più occasioni, aveva dimostrato l'esistenza di processi consolidativi polmonari a carattere segmentario e con diversa localizzazione, non accompagnati da compartecipazione pleurica. Alcuni di questi episodi erano stati seguiti da ricovero ed avevano richiesto l'utilizzo di terapia antibiotica con betalattamici per via parenterale. Per tale ragione Marco all'età di 6 anni era stato sottoposto presso un'altra struttura ospedaliera a svariate indagini, tra cui test del sudore, rinofibroscopia, test alla saccarina e profilo immunologico, risultati tutti nella norma. In particolare, normali risultavano i valori delle Ig sieriche, delle sottoclassi IgG e il pattern T e B linfocitario. La TC polmonare con modalità HR (Figura 1) non aveva documentato significative alterazioni tomografiche a carico del parenchima e delle vie aeree centrali. Gli *skin prick test* avevano dimostrato l'esistenza di una sensibilizzazione al polline di Graminacee e derivati epidermici del gatto (rispettivamente ++— e +++-). La spirometria non aveva dimostrato significative alterazioni disfunzionali delle vie aeree. Un'indagine fibrobroncoscopica non aveva dimostrato la presenza di alterazioni anatomiche a carico dell'albero bronchiale; lo studio microbiologico del lavaggio bronco-alveolare era risultato positivo per *Haemophilus influenzae*.

Al piccolo era stata quindi prescritta terapia con corticosteroidi inalatori (CSI) + beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e montelukast a cicli. Al *follow-up* dopo un anno presso la medesima struttura non veniva rilevato miglioramento



Figura 1 TAC torace eseguita con modalità HR.

dei sintomi respiratori. Da quell'epoca il paziente aveva continuato ad accusare infezioni ricorrenti delle vie aeree inferiori, a decorso torpido, caratterizzati da tosse catarrale subcontinua e costanti reperti umidi auscultatori del torace, trattati con antibiotici parenterali e boli di steroidi "on demand". All'atto della nostra osservazione Marco si presentava in buone condizioni generali, con accrescimento staturale e ponderale nei limiti della norma (rispettivamente 25° e 50° centile). All'esame clinico il paziente presentava rantoli auscultatori a piccole bolle in corrispondenza di entrambe le basi polmonari, con sibili espiratori, poco modificabili dopo colpi di tosse, e *drip* purulento retrofaringeo accompagnato da importante ostruzione nasale. Non era apprezzabile ippocratismo digitale e la saturazione arteriosa in aria ambiente risultava nella norma, così come l'emogasanalisi arteriosa. Lo studio della funzionalità respiratoria, dimostrava l'esistenza di un quadro disfunzionale misto, di tipo prevalentemente ostruttivo (VEMS [flusso espiratorio forzato nel primo secondo] 78% pred, CVF [capacità vitale forzata] 85% pred, MMEF₂₅₋₇₅ [Massimo Flusso Espiratorio Medio] 52% pred;

dopo beta₂:VEMS 81% e MMEF₂₅₋₇₅ 54%). Il test del sudore e l'analisi molecolare per la ricerca di mutazioni a carico del CFTR consentivano di escludere una fibrosi cistica. L'ossido nitrico nasale (800-900 ppb), così come lo studio della funzionalità ciliare su *brushing* nasale, in videomicroscopia a contrasto di fase, ripetuto più volte e integrato da una valutazione su colture cellulari con un esame ultramicroscopico delle ciglia (questi ultimi eseguiti presso la Clinica Pediatrica dell'Università di Pisa - Dott. M. Pifferi) consentivano di escludere una discinesia ciliare primaria. La pH-metria esofago-gastrica delle 24 ore risultava anch'essa nella norma. Dall'esame colturale dell'espettorato veniva isolato uno *Streptococcus pneumoniae*.

Veniva, quindi, ripetuta la TAC HR del torace, che dimostrava la presenza di bronchiectasie a carico prevalentemente dei lobi inferiori, mentre la TC del massiccio facciale dimostrava l'esistenza di una pansinusite cronica.

A questo punto il sospetto diagnostico è stato concentrato su una ID primitiva non convenzionale. Indagini di approfondimento in senso immunologico (Tabella 1), con dosaggio delle Ig e delle

Tabella 1 Principali indagini immunologiche eseguite nel paziente all'età di 11 anni.

Indagini immunologiche	Valori osservati	Valori normali
Globuli bianchi (cell/μl)	6.490	4.500-13.500
Neutrofili (cell/μl)	2.660 (41%)	1.800-8.000
Linfociti (cell/μl)	2.920 (45%)	1.500-6.500
IgG (mg/dl)	1.016	707-1.919
IgA (mg/dl)	171	60-270
IgM (mg/dl)	121	61-276
IgE (UI/ml)	659	<100
IgG1 (mg/dl)	759	410-1.400
IgG2 (mg/dl)	335	47-440
IgG3 (mg/dl)	59	17-125
IgG4 (mg/dl)	58	/
CD3+ (%)	74,2	68-82
CD4+ (%)	43,7	35-55
CD8+ (%)	28,5	16-34
CD19+ (%)	17,16	5-15
CD16+56+	7,7	8-22
CD25+ (%)	4,2	3-7
Anticorpi anti-Tossina Tetanica (U/l)	25,52	/
Anticorpi anti-Tossina Difterica (U/l)	12,40	/

sottoclassi IgG, studio delle sottopopolazioni linfocitarie, della risposta verso antigeni di *recall* (isemoagglutinine naturali, anticorpi anti-tossina tetanica e difterica, anti-HBsAg) e della blastizzazione linfocitaria in vitro sono risultate sostanzialmente nella norma. La valutazione del *burst* ossidativo dei granulociti neutrofilii in citometria a flusso mediante diidrorodamina (test alla DHR) consentiva di escludere una malattia granulomatosa cronica. Infine, uno studio qualitativo dei linfociti B, ha documentato che il compartimento anticorpo-poietico del nostro paziente presentava un fenotipo del tutto peculiare, caratterizzato dall'esclusiva presenza di linfociti B di tipo transizionale (CD24^{bright}, CD38^{bright}, CD27^{neg}) in assenza di cellule B mature e/o *memory* (CD27^{pos}), incapaci di proliferare se stimolati con CpG e di produrre anticorpi in vitro.

Il paziente veniva quindi dimesso proponendo una terapia sostitutiva con Immunoglobuline umane per Somministrazione Endovenosa (IVIG) e aggiungendo alla terapia farmacologia già in corso profilassi antibiotica con macrolidi, steroidi nasali a cicli e fisioterapia respiratoria con PEP-mask. Al *follow-up* si assisteva ad un significativo miglioramento della sintomatologia soggettiva e del quadro clinico nel suo complesso.

Discussione

Il caso di Marco ci ha consentito di descrivere una forma di ID primitiva anticorpale "non classica" di recente individuazione. Essa si contraddistingue per la presenza di un fenotipo immunologico peculiare, caratterizzato da normali livelli circolanti di Ig, la presenza di linfociti B circolanti di tipo esclusivamente transizionale e una selettiva incapacità di elaborare una efficace risposta anticorpale verso antigeni polisaccaridici. Lo studio funzionale dei linfociti B periferici è stato effettuato nel nostro paziente mediante stimolazione in vitro

con CpG. Nel DNA di alcuni virus e batteri, infatti, sono normalmente presenti sequenze dinucleotidiche non metilate citosina-fosfato-guanosina (CpG-DNA) dotate di una potente attività immunostimolatoria (10). La sequenza CpG-DNA, riconosciuta in maniera selettiva da specifici recettori endoplasmatici, rappresentati dai Toll-Like Receptors di tipo 9 (TLR-9), stimola la proliferazione e la maturazione dei linfociti B, nonché la successiva secrezione di anticorpi specifici (11-13). Recenti studi (14), inoltre, dimostrano l'importanza dei TLR-9 nella differenziazione delle cellule B transizionali in linfociti B di memoria IgM+, i quali svolgono un ruolo essenziale nell'elaborazione delle risposte anticorpali specifiche verso antigeni di natura polisaccaridica, quali gli Ag capsulari dell'*Haemophilus influenzae* e dello *Streptococcus pneumoniae* (6). Nel nostro paziente la stimolazione in vitro con CpG è risultata inefficace, dal momento che i linfociti B erano incapaci di proliferare e di produrre anticorpi in coltura, come confermato dall'assenza di espressione del marker di superficie CD27 classicamente presente sulle cellule B mature e di memoria. Il caso testé descritto rappresenta il secondo caso riportato in letteratura dopo quello segnalato da Plebani e coll. nel 2007 (6). Il difetto molecolare alla base di questa ID non è attualmente noto. Si ipotizza un ruolo svolto dai Toll-like receptors, in particolare dai TLR-9, o probabilmente di altre molecole presenti a valle del loro *signaling pathway*, come la proteina intracellulare MyD88 (15-17). Aldilà della specificità del caso in questione, riteniamo comunque che il nostro paziente rappresenti un esempio paradigmatico di come peculiari ID selettive "non convenzionali", non diagnosticabili attraverso le comuni indagini di laboratorio, possano essere alla base di alcune patologie polmonari croniche dell'età evolutiva.

Bibliografia

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary*. Am J Resp Crit Care Med 2007; 176: 532-555.
2. Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, et al. *Primary immunodeficiency disease: An update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Disease Classification Committee*. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 883-896.
3. Ochs H, Smith CIE, Puck JM. *Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach*. NY: Oxford University press 1999.
4. Fischer A. *Primary immunodeficiency disease: an experimental model for molecular medicine*. Lancet 2001; 357: 1863-1869.
5. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, et al. *Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study*. Clin Immunol 2002; 104: 221-230.
6. Plebani A, Lougaris V, Soresina A, et al. *A novel immunodeficiency characterized by the exclusive presence of transitional B cells unresponsive to CpG*. Immunology 2007; 121: 183-188.
7. Ambrosino DM, Umetsu DT, Siber GR, et al. *Selective defect in the antibody response to Haemophilus influenzae type b in children with recurrent infections and normal serum IgG subclass levels*. J Allergy Clin Immunol 1998; 81: 1175-1179.
8. Currie AJ, Davidson DJ, Reid GS, et al. *Primary immunodeficiency to pneumococcal infection due to a defect in Toll-like receptor signalling*. J Pediatr 2004; 144: 512-518.
9. Day N, Tangsinmankong N, Ochs H, et al. *Interleukin receptor-associated kinase (IRAK-4) deficiency associated with bacterial infections and failure to sustain antibody responses*. J Pediatr 2004; 144: 524-526.
10. Krieg AM, Yi AK, Matson S, et al. *CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation*. Nature 1995; 374: 546-549.
11. Krieg AM, Matson S, Fisher E. *Oligodeoxynucleotide modifications determine the magnitude of B cell stimulation by CpG motifs*. Antisense Nucleic Acid Drug Dev 1996; 6: 133-139.
12. Hartmann G, Weeratna RD, Ballas ZK, et al. *Delineation of a CpG phosphorothioate oligodeoxynucleotide for activating primate immune response in vitro and in vivo*. J Immunol 2000; 164: 1617-1624.
13. Hartmann G, Krieg M. *Mechanism and function of a newly identified CpG DNA motif in human primary B cells*. J Immunol 2000; 164: 944-953.
14. Capolunghi F, Cascioli S, Giorda E, et al. *CpG drives human transitional B cells to terminal differentiation and production of natural antibodies*. J Immunol 2008; 180: 800-808.
15. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al. *Toll-like receptor recognizes bacterial DNA*. Nature 2000; 408: 740-745.
16. Takeshita F, Leifer CA, Gursel I, et al. *Role of Toll-like receptor 9 in CpG DNA-induced activation of human cells*. J Immunol 2001; 167: 3555.
17. Leifer CA, Kennedy NM, Mazzoni A, et al. *TLR9 is localized in the endoplasmic reticulum prior*

Lettera al Direttore

Letter to Editor

Caro Direttore,

ho letto con interesse l'articolo sulla "Malformazione adenomatoso-cistica polmonare congenita a spontanea risoluzione post-natale: un caso clinico" di Giuseppe Carrera e collaboratori (*Pneumologia Pediatrica* 2007; 28: 44-47), e mi permetto, tramite Lei, di fare alcune osservazioni agli autori del case report in qualità di Radiologo Pediatra, circa la diagnosi finale, estrapolata dalle immagini (RX, TAC), e correlata con la storia clinica.

Le immagini di radiografia tradizionale e di TAC pubblicate non mi sembrano evidenziare "masse" cistiche, ma "solo" immagini e/o raccolte aeree gassose, le quali ultime sono state interpretate come cisti: nella malformazione adenomatoso-cistica (MACC), tipo III sec. Stoker, le microcisti (<0,5 cm), alcune a pareti collabite, si inseriscono in un'area di sovvertimento strutturale, a formare una massa solida, RX opaca, che ha "preponderanza" sulle microcisti.

Le D.D. proposte sono tutte valide, ma non si è considerata una quarta possibilità; gli "effetti" di una "rapida decompressione" su un polmone precedentemente atelettasico, per pneumotorace, e sottoposto a ventilazione ad alta frequenza, effetti che hanno potuto agire come "barotrauma" su pareti deboli e danneggiate dall'ipossiemia atelettasica: un meccanismo patogenetico, grosso modo simile a quanto avviene per la "pneumatosi" intestinale e gas venoso portale, complicanze gravi di una enterocolite necrotizzante (NEC).

L'immagine TAC in coronale, allegata nell'articolo, sembra corrispondere perfettamente al quadro iconografico di un "enfisema interstiziale monolaterale" (spiegato con questo meccanismo patogenetico), che "disegna" e si "dispone" lungo l'interstizio vascolo-bronchiale, ripetendone l'architettura.

A supporto di questa ipotesi diagnostica, varrebbero poi alcune considerazioni di carattere clinico:

- una diagnosi prenatale ecografica "muta" per MACC;
- un primo radiogramma post-natale "muto", in tal senso, con dimostrazione solo di un pneumotorace;
- tempi di regressione della malformazione, estesa peraltro a 2 lobi, rapidissimi (40 giorni!).

Mi rendo tuttavia conto, come radiologo (in primis), che solo la visione dell'esame completo della TAC è quello "nativo" (e non riprodotto su stampa) avrebbero potuto chiarire i miei dubbi, ma rimangono delle perplessità anche dalla disamina di 2 soli radiogrammi TAC che dimostrerebbero tra l'altro una estensione caudo craniale, più ampia, con interessamento anche del lobo inferiore e una architettura di fondo ("al di fuori delle raccolte aeree") identica al polmone sano contro laterale.

La ringrazio per la sua ospitalità.

Vincenzo Genchi
(Radiologo Pediatra)
e-mail: apuliaimaging@libero.it

■ Risposta

Egregio Direttore,

ringraziando il Dott. Genchi per le osservazioni, proponiamo alcune considerazioni nella speranza di chiarire gli aspetti controversi.

La diagnosi di MAC è stata posta (valutando, come giustamente sottolinea il collega, l'esame TAC completo originale e non una riproduzione parziale) da parte di due qualificate équipe radiologiche operanti in due ospedali pediatrici di due città diverse (Milano e Bergamo). Entrambe le équipe fondano la diagnosi sul riscontro di area di "completo sovvertimento strutturale" con presenza di microcisti.

L'interpretazione delle immagini, inoltre, è stata condivisa dalle due équipe di chirurghi pediatri operanti nei due ospedali.

La diagnosi ecografica prenatale di MAC è certamente possibile, ma, come ben riportato in letteratura, in molti casi misconosciuta.

La possibilità di avere un radiogramma del torace post natale "muto" è riportata in numerosi articoli scientifici (tra cui quello di C. Lanza, et al. citato dal collega) con frequenza variabile dal 40% al 60% dei casi e talvolta il primo segno di MAC è proprio l'insorgenza di pneumotorace.

Non ci sentiamo di condividere l'ipotesi del barotrauma legato alla ventilazione ad alta frequenza. L'alta frequenza oscillatoria (HFO), infatti, permette una migliore distensione alveolare ma, proprio in considerazione delle caratteristiche tipiche della metodica, consente di minimizzare gli effetti del volu-barotrauma. Condividiamo invece pienamente le perplessità del collega sulla rapidità della regressione della condizione: è stata proprio questa evoluzione atipica che ci ha indotto a segnalare il caso.

Ringraziamo per l'attenzione.

Giuseppe Carrera, Alice Bertaina
(Azienda Ospedaliera, provincia di Lodi)
Aldo Liberatore, Gaetano Capilli
(Presidio Ospedaliero "M. Melloni" – Milano)
e-mail: pinocarrera@libero.it

Congressi

Congresses

LUGLIO 2008

Asma: le ostruzioni croniche al flusso nelle vie aeree. Fisiopatologia, clinica e terapia

Firenze 1 – 3 luglio 2008

Segreteria organizzativa:

Sardinia Cocs Srl

Tel. 070.2082143

Fax 070.2081558

E-mail: sardiniacocs@tiscali.it

Meeting di Pediatria 2008: dal sintomo alla diagnosi e alla terapia

St. Julians (Malta) 1 – 4 luglio 2008

Segreteria organizzativa:

Aura Srl

Tel. 02.54050229

Fax 02.54114376

E-mail: lisa.fumagalli@auraeventi.it

Convegno nazionale di aggiornamento in Pediatria

Isola di Capo Rizzuto (KR) 2 – 4 luglio 2008

Segreteria scientifica:

Dott. Domenico Minasi

Direttore Unità Operativa di Pediatria

Polistena - Azienda Sanitaria di Palmi (RC)

Tel. 0966.942225

Fax 0966.23777

E-mail: domenico.minasi@tiscali.it

SETTEMBRE 2008

9° Congresso Nazionale della Pneumologia UIP 2008

Genova 10 – 13 settembre 2008

Segreteria organizzativa:

AIM Congress

Tel. 02.566011

Fax 02.56609059

E-mail: info.mi@aimgroup.it

Strategie Decisionali in Allergologia Pediatrica

Firenze 26 – 27 settembre 2008

Segreteria scientifica:

Prof. E. Novembre

Dipartimento di Pediatria, Ospedale "A. Meyer"

Tel. 055.5662955

Fax 055.580881

E-mail: e.novembre@meyer.it

Segreteria organizzativa:

Eventi Moderni

Tel. 3392718972

E-mail: info@eventimoderni.it

NOVEMBRE 2008

Il respiro sibilante nel lattante e nel bambino in età prescolare tra difficoltà diagnostiche e dubbi terapeutici

Napoli 8 novembre 2008

Segreteria scientifica:

Dott.ssa F. Santamaria

Tel. 081.7463495

Segreteria organizzativa:

Theorema

Tel. 081.5462574

DICEMBRE 2008

Thesis 2008 - Percorsi interattivi e formativi pediatrici

Napoli 11 - 13 dicembre 2008

Segreteria organizzativa:

iDea congress

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

www.ideacpa.com



Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, 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 GENERALI

Testo: in lingua italiana o inglese, in triplice copia, dattiloscritto, con ampio margine, con interlinea doppia, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare le 2.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Dos e Apple Macintosh).

Nella **prima pagina** devono comparire: il *titolo* (conciso); i *nomi* degli Autori e *l'istituto o Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il *nome*, *l'indirizzo* e *l'e-mail* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

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

Nelle ultime pagine compariranno la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure.

Tabelle (3 copie): devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

Figure (3 copie): vanno riprodotte in foto e numerate sul retro. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità.

Si accettano immagini su supporto digitale (floppy disk, zip, cd) purché salvate in uno dei seguenti formati: *tif, jpg, eps* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

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

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a quattro si riportano tutti, se sono cinque o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al."

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

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

libri:

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

capitoli di libri o atti di Congressi:

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 *grants* o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza scientifica:

Prof. Eugenio Baraldi
Dipartimento di Pediatria
Università di Padova
Via Giustiniani 3
35128 Padova
baraldi@pediatria.unipd.it

RICHIESTA ESTRATTI

Gli estratti devono essere richiesti all'Editore contestualmente alle bozze corrette.

Gli estratti sono disponibili in blocchi da 25.

Il costo relativo, comprese le spese di spedizione in **contrassegno**, è il seguente:

25 estratti (fino a 4 pagine): € 60,00

25 estratti (fino a 8 pagine): € 80,00

25 estratti (fino a 12 pagine): € 100,00

Si applicano i seguenti sconti in funzione del numero di copie degli estratti:

- per 50 copie, sconto del 5% sul totale

- per 75 copie, sconto del 10% sul totale

- per 100 copie, sconto del 15% sul totale

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Primula Multimedia S.r.l.
Via G. Ravizza, 22/b
56121 Pisa - Loc. Ospedaletto



Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, CHIEDE AL PRESIDENTE della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili di essere ammesso quale socio ordinario. Pertanto, riporta i seguenti dati personali:

DATI PERSONALI

Cognome	Nome		
Luogo e data di nascita			
Domicilio (via/piazza)			
CAP	Città	Prov.	Regione
Sede di lavoro			Reparto
Indirizzo			
Recapiti telefonici: Casa		Studio	Fax
Ospedale	Cellulare		e-mail

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea _____

Specializzazioni _____

Altri titoli _____

CATEGORIA

- Universitario Ospedaliero Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

- Professore Ordinario Professore Associato Ricercatore Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

- Dirigente di 2° Livello Dirigente di 1° Livello Altro _____

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili al trattamento dei miei dati personali ai sensi del D.L. del 30 giugno 2003 n. 196.

Data _____ Firma del Richiedente _____

Soci presentatori (cognome e nome) _____ Firma _____

1) _____

2) _____

Compilare in stampatello e spedire insieme con la copia dell'avvenuto versamento (quota sociale di **euro 30,00. Specializzandi euro 10,00**) a:
Biomedica srl - Segreteria Amministrativa SIP - Via Libero Temolo 4, 20126 Milano
c/c postale N. **67412643** intestato a: **Società Italiana di Pediatria Conto Milano**
È obbligatoria l'iscrizione anche alla SIP (quota sociale di **euro 80,00**), può essere fatto un unico versamento indicando chiaramente nella causale per quali società affiliate viene effettuato il versamento.

Per informazioni: **Biomedica srl** - tel. **02/45498282** - fax **02/45498199** e-mail: **sip@biomedica.net**

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

Consensus SIMRI:

Il respiro sibilante nel bambino in età prescolare

L'epidemiologia ed i fenotipi

- 1 *Epidemiology and phenotypes*
F. Rusconi, et al.

La diagnosi clinico-laboratoristica

- 2 *The clinical and laboratory diagnosis*
A. Barbato, et al.

La valutazione strumentale: la funzionalità respiratoria

- 3 *The instrumental evaluation:
Pulmonary function*
E. Lombardi, et al.

La valutazione strumentale: l'infiammazione delle vie aeree

- 4 *The instrumental evaluation:
Airways inflammation*
G. Piacentini, et al.

La terapia e la prevenzione farmacologica

- 5 *Treatment and pharmacological prevention*
E. Baraldi, et al.

Le modalità di somministrazione dei farmaci per via inalatoria

- 6 *The devices*
A. Kantar, et al.

La prevenzione primaria

- 7 *The primary prevention*
E. Galli, et al.

La prevenzione secondaria e terziaria

- 8 *The secondary and tertiary prevention*
S. Tripodi, et al.