

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

LE MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI IN ETÀ PEDIATRICA (CHILDs)

La diagnosi delle chILDs

Trattamento delle interstiziopatie polmonari
nell'età pediatrica

Un bambino con tachipnea

Caso Clinico: Juvenile Systemic Sclerosis con iniziale
interessamento polmonare

La bronchiolite obliterante: cosa c'è di nuovo!

Tachipnea persistente in un lattante:
un caso di iperplasia delle cellule neuroendocrine
dell'infanzia (NEHI)
Un caso di Churg-Strauss

FAQ- Frequently Asked Questions

Congresso Inaugurale della COST Action CA16125
ENTeR-child: una breve recensione

CHILD-EU. Orphans Unite: child better together.
European Management Platform for Childhood
Interstitial Lung Diseases



INDICE

Editoriale

View Point

Deborah Snjders

La diagnosi delle chILDs

Nicola Ullmann, Virginia Mirra, Claudio Cherchi, Alessandro Onofri, Renato Cutrera

Trattamento delle interstiziopatie polmonari nell'età pediatrica

Roberta Cenedese, Martina Lazzarin, Snijders Deborah

CASI CLINICI

Un bambino con tachipnea

Paolo Del Greco, Claudia Calogero, Grazia Fenu, Cristina Beltrami, Chiara Caparrelli, Maria Alice Donati, Stefano Avenali, Anna Maria Buccoliero, Matteo Della Monica, Barbara Maria Bergamini, Enrico Lombardi

Juvenile Systemic Sclerosis con iniziale interessamento polmonare

Antonino Francesco Capizzi, Giuseppe Fabio Parisi, Claudia Sette, Marta Mazzoni, Oliviero Sacco

La bronchiolite obliterante: cosa c'è di nuovo!

Vittorio Romagnoli, Alessandro Volpini, Silvia Angeloni, Federica Zallocco, Salvatore Cazzato

Tachipnea persistente in un lattante: un caso di iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI)

Mara Lelii, Raffaella Pinzani, Nicola Bonelli, Maria Francesca Patria

Un caso di Churg-Strauss"

Paola Gallo, Alessandra Iacono, Lisa Pecorari

FAQ- FREQUENTLY ASKED QUESTIONS

Deborah Snjders

HIGHLIGHT FROM PRAGUE - INTERNATIONAL MEETING COST

Congresso Inaugurale della COST Action CA16125 ENT-eR-child: una breve recensione

Nicola Ullmann, Salvatore Fasola, Enrico Lombardi, Federica Pezzuto, Deborah Snijders, Stefania La Grutta

CHILD-EU: Orphans Unite: chILD better together European Management Platform for Childhood Interstitial Lung Diseases

Matthias Griese

COST|ACTION. "European network for translational research in children's and adult interstitial lung disease". CA 16125 ENT-eR-child

Deborah Snjders

Pneumologia Pediatrica

Volume 17, n. 68 - dicembre 2017

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e

Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2017 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di dicembre 2017

3

7

14

23

28

33

44

51

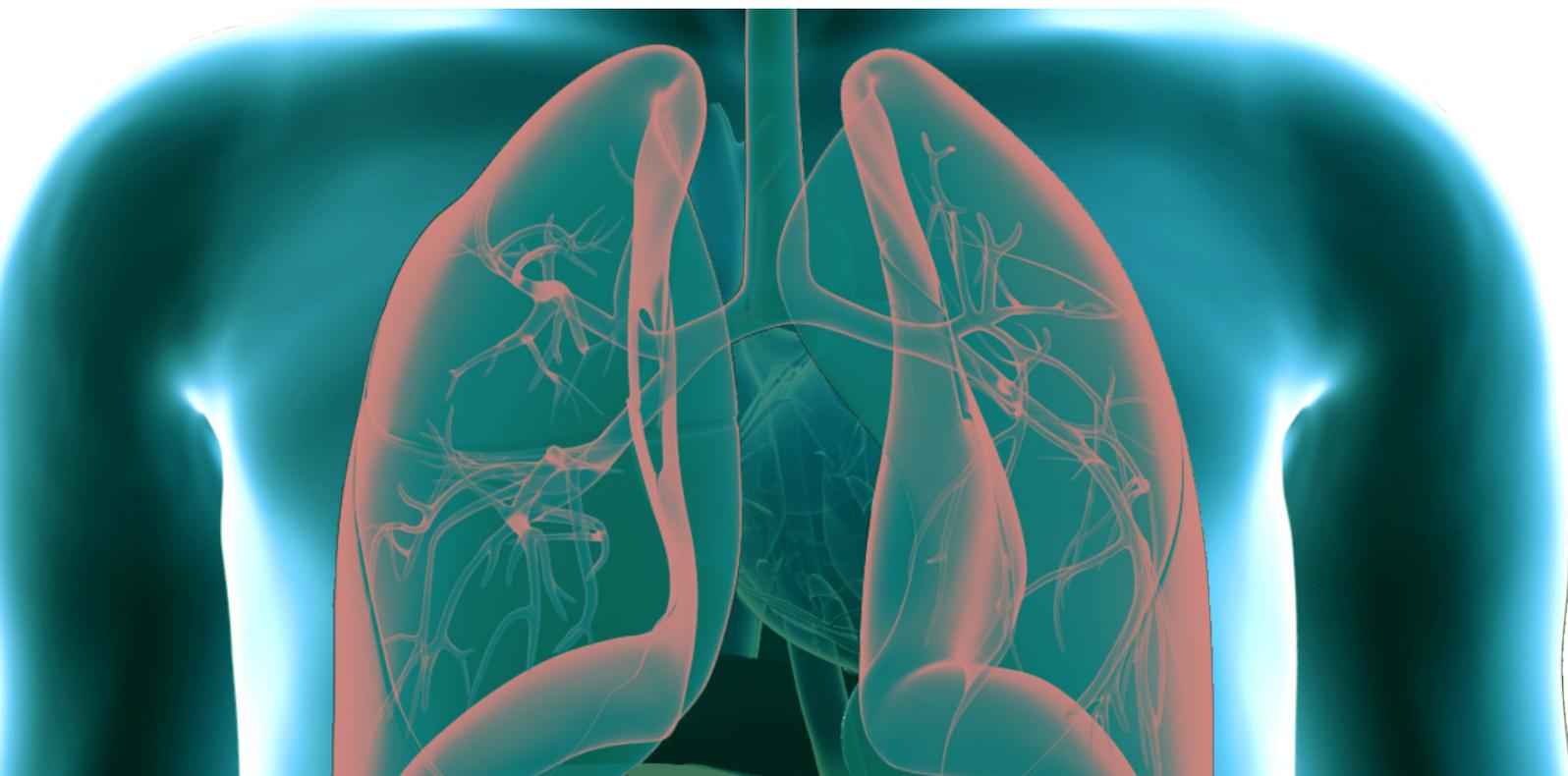
55

58

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

**LE MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI
IN ETÀ PEDIATRICA (CHILDs)**

Casi clinici



Un caso di Churg-Strauss

A case of Churg Strauss

Paola Gallo¹, Alessandra Iacono¹, Lisa Pecorari²

¹ *Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Ferrara*

² *Pediatra di Libera Scelta, Ferrara*

Corrispondenza: Lisa Pecorari email: lisa.pecorari@gmail.com

Riassunto: La Sindrome di Churg-Strauss è una vasculite necrotizzante dei piccoli e medi vasi che coinvolge principalmente il tratto respiratorio, caratterizzata da iper-eosinofilia ed asma. L'etiologia non è ben nota. È una patologia poco comune in età pediatrica e questo, unitamente all'eterogeneità clinica, rende difficile la diagnosi. Riportiamo il caso di un bambino di dodici anni con storia di poliposi nasale e patologia asmatica ingravescente.

Parole chiave: vasculite, iper-eosinofilia, spirometria, tomografia computerizzata

Summary: Churg-Strauss syndrome is a necrotizing vasculitis of small and medium-sized vessels that mainly involves the respiratory tract and that is characterized by hypereosinophilia and asthma. Its etiology is not well known. It is an uncommon pathology in childhood and this, together with the clinical heterogeneity of the disease, makes the diagnosis challenging. We report the case of a 12-year-old child with history of nasal polyposis and progressively severe asthma.

Key words: vasculitis, hypereosinophilia, spirometry, computed tomography.

CASO CLINICO

N. è stato valutato per la prima volta nei nostri ambulatori all'età di sette anni per una storia clinica caratterizzata da episodi ricorrenti di bronchite asmatica dall'età di due anni (circa dieci episodi/anno) e da recente comparsa di rino-congiuntivite. La spirometria documentava segni di ostruzione con bronco-reversibilità, mentre i prick test risultano positivi per graminacee. Sono stati prescritti terapia di fondo con steroidi inalatori per il broncospasmo e trattamento topico per la rino-congiuntivite, con buon controllo della sintomatologia e regolare attività fisica (calcio) per due anni. All'età di nove anni è stato rivalutato a seguito di un peggioramento della sintomatologia dovuta sia alla rino-congiuntivite, sia all'asma. Erano comparse, infatti, esacerbazioni asmatiche mensili di moderata intensità, con sintomi notturni e da sforzo tali da rendere necessaria la riduzione dell'attività fisica. Alla visita otorinolaringoiatrica, eseguita per persistenza dei sintomi nasali ostruttivi non responsivi a terapia topica, è stata evidenziata una neoformazione polipoide, successivamente asportata. Il test genetico per fibrosi cistica documentava la presenza di una mutazione in eterozigosi (R75Q) del gene *CFTR*, che tuttavia non giustificava il quadro clinico. Alla spirometria di controllo eseguita ad undici anni di età si evidenziava una severa riduzione dei volumi polmonari (figura 1).

Alla terapia in atto (fluticasone + salmeterolo) è stata aggiunta la claritromicina. A distanza di pochi giorni da questa variazione terapeutica il bambino è stato ricoverato per un'esacerbazione asmatica severa. Gli esami ematici sono risultati nella norma, compresi la conta degli eosinofili ed il dosaggio dell'alfa1-antitripsina. Nel sospetto di una bronchiolite obliterante, ha eseguito una tomografia computerizzata, che documentava la presenza di una piccola area di aumentata densità a tipo "vetro smerigliato" in regione sub-pleurica e di diffuse aree di *air trapping*.

Le immagini erano compatibili con un quadro d'interstiziopatia tipo bronchiolite obliterante (figura 2).

La broncoscopia era nella norma, così come l'analisi citologica del lavaggio bronco-alveolare. La ricerca sul bronco-lavaggio dell'adenovirus (mediante *polymerase chain reaction*), eseguita nell'ipotesi di una bronchiolite obliterante post-infettiva, è risultata negativa. Le valutazioni

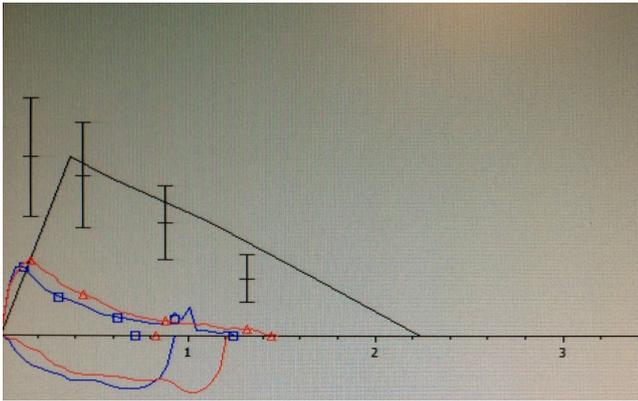


Fig. 2. Spirometria.

cardiologiche e otorinolaringoiatriche erano nella norma.

N. è stato dimesso in terapia con azitromicina (3 giorni/settimana per 4 settimane), salmeterolo, fluticasone, montelukast e steroide nasale. Nell'arco di due mesi si sono susseguiti altri quattro ricoveri per asma severo, durante i quali N. ha necessitato sempre di steroidi parenterali e di ossigenoterapia, oltre al broncodilatatore. L'emocromo è sempre stato normale e sono risultati negativi il quantiferon e le sierologie per *Mycoplasma*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* e *Bordetella*. Il test di diffusione alveolo-capillare di CO ed il test del cammino erano normali. È stata intrapresa una terapia con boli di metilprednisolone alla dose di 10 mg/kg/die per tre giorni, con normalizzazione del quadro clinico.

Per la comparsa di una tumefazione parotidea e latero-cervicale sinistra non dolente e in apiressia, ha eseguito un'ecografia del collo, che mostrava un quadro di scialoadenite parotidea e sottomandibolare bilaterale con linfo-adenopatie reattive in sede cervicale e sottomandibolare. Gli esami ematici documentavano per la prima volta un'iper-eosinofilia ($3240/\text{mm}^3$), che al controllo successivo ha raggiunto i 6000 eosinofili/ mm^3 .

È stata ripetuta la broncoscopia e, questa volta, il liquido di lavaggio presentava numerose cellule infiammatorie (60% di eosinofili). In considerazione dell'importante iper-eosinofilia e nel sospetto di una vasculite, si effettuano indagini radiologiche delle fosse nasali e delle ghiandole salivari.

La risonanza magnetica del massiccio facciale mostrava ghiandole sottomandibolari ingrandite con dilatazione dei dotti intra-parotidei e con ghiandole sublinguale destra e parotidea sinistra globose.

La tomografia computerizzata del massiccio facciale mostrava un ispessimento della mucosa dei seni paranasali con oblitterazione dei seni frontali, dello sfenoidale destro e delle cellule etmoidali.

Risultavano inoltre oblitterati i complessi osteo-meatali ed i recessi fronto-nasali e sfenoidali. Infine, è stato eseguito un agoaspirato dei linfonodi sottomandibolari, che documentava un quadro citologico immunologicamente attivato con ricca componente eosinofila. In ragione della storia di asma severo allergico, iper-eosinofilia, anomalie dei seni paranasali ed eosinofilia extra-vasale, è stata effettuata diagnosi di sindrome di Churg-Strauss (CSS).

DISCUSSIONE

L'associazione di granulomatosa allergica e periarterite nodosa fu descritta per la prima volta nel 1951 da Churg e Strauss come una sindrome clinica caratterizzata da asma severo, febbre e

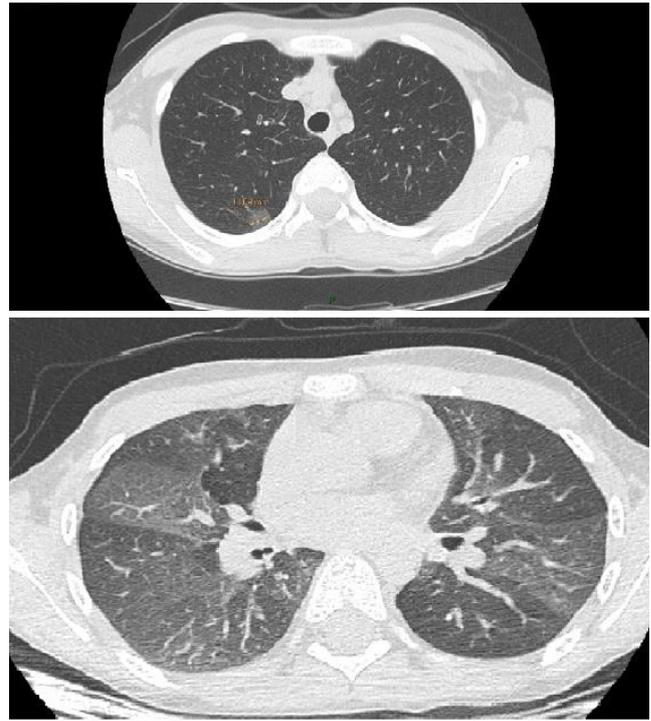


Fig. 2. Tac polmonare. Si evidenziano una piccola area mdi densità (sopra) e diffuse aree di air trapping (sotto).

iper-eosinofilia in associazione a sintomi di coinvolgimento di vari organi (1). La patogenesi è tuttora sconosciuta. Clinicamente sono descritte tre fasi sequenziali:

- una fase prodromica, caratterizzata da rinite allergica ed asma;
- una fase eosinoflica, con infiltrazione di vari organi ed apparati, specialmente nel tratto respiratorio e gastrointestinale;
- una fase vasculitica, in cui si ha un interessamento sistemico dei piccoli e medi vasi, con malessere generale, perdita di peso e febbre (2, 3).

Nel 1990 la Società Americana di Reumatologia ha introdotto criteri clinici specifici per la definizione della CSS in età adulta (4). Essi comprendono la presenza di una storia di asma, l'eosinofilia superiore al 10%, la mono-polineuropatia, gli infiltrati polmonari non fissi, le anomalie dei seni paranasali ed il riscontro bioptico di eosinofili extra-vascolari. La presenza di almeno 4 di questi criteri permette la diagnosi, con una sensibilità dell'85% ed una specificità del 99.7%. Il nostro bambino presentava una storia di asma, eosinofilia superiore al 10%, poliposi nasale ed eosinofili extra-vascolari alla biopsia. Tuttavia, tali criteri clinico-laboratoristici possono manifestarsi in un arco temporale anche lungo e ciò rende la diagnosi difficoltosa e spesso tardiva.

Esemplificativo è un caso descritto in letteratura di una ragazza di tredici anni con una breve storia di asma, marcata eosinofilia e coinvolgimento multiorgano (5). L'estrema iper-eosinofilia ($51.6 \cdot 10^9/L$) ha inizialmente suggerito un quadro di leucemia eosinoflica. Successivamente, il coinvolgimento polmonare, gastrointestinale, nasale, cutaneo ed orbitale, associati a segni clinici di lieve artrite e mono-neurite multipla, ha indirizzato verso la diagnosi di CSS, rara in età pediatrica. In letteratura infatti sono descritti cinquanta casi, con età media di dieci anni (range, 2-18 anni) e con maggior frequenza nelle femmine rispetto ai maschi (28 *versus* 22, rispettivamente) (6-9). L'apparato respiratorio è l'organo maggiormente coinvolto (infiltrati polmonari, 90%; asma, 88%; sinusite, 76%), mentre il coinvolgimento cutaneo è presente nel 73% dei casi (porpora, noduli ed ulcere). Il coinvolgimento cardiaco (più frequentemente versamento cardiaco e cardiomiopatie; in misura minore miocardite, insufficienza valvolare ed infarto) o neurologico (mono-neuriti, polineuropatia, emicorea ed alterazioni del visus) è presente nel 50% dei pazienti. Meno frequente (45%) è l'interessamento gastrointestinale (dolore addominale, ulcere e diarrea) o muscoloscheletrico (mialgie ed artralgie). Il coinvolgimento renale è riportato nel 21% dei casi (proteinuria, ematuria e glomerulonefrite) (3).

Sebbene l'esatta patogenesi della CCS resti sconosciuta, gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili sembrano coinvolti nel processo vasculitico.

Tuttavia, in età pediatrica la positività di tali anticorpi si riscontra nel 40% dei casi (10, 11).

In letteratura è descritto un caso di CSS in bambino di cinque anni che aveva una sorella di otto anni con pregressa diagnosi di CSS. Forme familiari di vasculite sistemica non CSS sono descritte; tuttavia, la diagnosi di CSS in membri della stessa famiglia non era mai stata precedentemente riportata. Tutto ciò suggerisce il ruolo di fattori genetici nella patogenesi della malattia, anche se essi non sono ancora stati identificati dagli attuali studi di tipizzazione dell'HLA (12-13).

Il cardine della terapia è rappresentato dai corticosteroidi, ma la risposta risulta variabile.

Nei pazienti con sintomi scarsamente controllati e con severo interessamento d'organo è necessario il ricorso a terapia immunosoppressiva (ciclofosfamide, azatioprina, metotrexate).

Nei casi descritti in letteratura, tutti i pazienti hanno ricevuto inizialmente prednisone al dosaggio di 1 mg/kg/die e di questi il 50% ha presentato una recidiva nell'arco di due anni.

La recidiva nel 35% dei pazienti è stata trattata con solo steroide, mentre nel restante 65% è stata aggiunta la ciclofosfamide (3). La prognosi in età pediatrica sembra essere peggiore rispetto all'età adulta per cause non ancora del tutto chiare. Il tasso di mortalità è infatti del 19% rispetto al 5% negli adulti (4.) Le cause di morte riportate nei bambini con CSS sono insufficienza cardiaca dovuta a cardiomiopatia, perforazione intestinale ed insufficienza respiratoria (14).

CONCLUSIONI

La CSS è molto rara nella popolazione pediatrica. Tuttavia, deve essere sospettata in presenza di asma grave poco responsivo a una terapia correttamente eseguita, soprattutto se associato a poliposi nasale. L'iper-eosinofilia può non essere inizialmente presente.

Le tecniche di *imaging* possono essere di ausilio nella diagnosi.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Churg J, Strauss L. *Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa*. Am J Pathol 1951; 27: 277-301.
- (2) Vries de, Drent, Tervaert. *Vasculitis induced by drugs*. In: Camus Rosenow, editor. *Drug-induced and iatrogenic respiratory disease*. London: Hodder Education; 2010. 308-317.
- (3) Razenberg FG, Heynens JW, Jan de Vries G, et al. *Clinical presentation of Churg-Strauss syndrome in children. A 12-year-old-boy with ANCA-negative Churg Strauss syndrome*. Respir Med Case Rep 2012; 7: 4-7.
- (4) Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg–Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis)*. Arthritis Rheum 1990; 33: 1094-100.
- (5) Mutsaers ER, Witteveen R, van den Bosch-Ruis W, et al. *A pseudoleukemic blood differentiation in a 13-year-old child: an extraordinary presentation of Churg-Strauss syndrome*. Clin Rheumatol 2013; 32: 7-9.
- (6) Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, et al. *Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients*. Semin Arthr Rheum 2009; 39 :108-115.
- (7) Yim HE, Yoo KH, Won NH, et al. *Churg-Strauss syndrome in a child with IgA nephropathy*. Clinical Nephrology 2009; 71: 306-309.
- (8) Basak RB, Narchi H, Bakir M, et al. *Churg-Strauss syndromewithout respiratory symptoms in a child*. Indian 2011; 56: 84-86.
- (9) Kawakami T, Soma Y. *Churg-Strauss Syndrome in childhood: a clinical review*. J Rheumatol 2009; 36: 2622-2623.
- (10) Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. *Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome*. Arthritis Rheum 2005; 52: 2926-2935.
- (11) Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. *Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome*. Annals Int Med 2005; 143: 632-638.
- (12) Alyasin S, Khoshkhui M, Amin R. *Familial Churg-Strauss Syndrome in a Sister and Brother*. Iran J Allergy Asthma Immunol 2015; 14: 338-340.
- (13) Hull CM, Couser WG, Knostman JD. *A familial case of PANCA glomerulonephritis presenting in a father and daughter*. Am J Kidney Dis 2000; 35: E23.
- (14) Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. *Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients*. Medicine (Baltimore) 1996; 75: 17-28.