

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

CASI CLINICI

Uno strano caso di asma difficile

Un lattante con atelettasia che non si risolve

**Un caso di grave insufficienza respiratoria secondaria a
pneumomediastino spontaneo**

**Ernia diaframmatica congenita: compromissione
toraco-polmonare e diagnosi genetica**

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

Granulomatosi di Wegener ad esordio polmonare

Uno strano caso di wheezing persistente

**Malformazione adenomatoido-cistica congenita
del polmone (CCAM)**



INDICE

Editoriale

View point

Stefania La Grutta

3

Uno strano caso di asma difficile

An unusual case of uncontrolled asthma

Laura Tenero, Michele Piazza, Alessandro Bodini, Giorgio Piacentini

4

Un lattante con atelettasia che non si risolve

An infant with Persistent Atelectasis

Manuela Goia, Antonella Grandis, Marco Barberis, Elisabetta Bignamini

8

Un caso di grave insufficienza respiratoria secondaria a pneumomediastino spontaneo

A case report of severe respiratory failure secondary to spontaneous pneumomediastinum

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

13

Ernia diaframmatica congenita: compromissione toraco-polmonare e diagnosi genetica

Congenital diaphragmatic hernia: thoraco-pulmonary impairment and genetic diagnosis

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

18

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

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

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

23

Granulomatosi di Wegener ad esordio polmonare

Pulmonary onset of Wegener's granulomatosis

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

27

Uno strano caso di wheezing persistente

A strange case of persistent wheezing

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

32

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

Congenital Pulmonary Cystic Adenomatoid Malformation (CCAM). Case report

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

37

Pneumologia Pediatria

Volume 15, n. 58 - Giugno 2015

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.giannineditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA

Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di giugno 2015

Informazioni per gli autori e norme per la preparazione per gli articoli

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

Il **testo** in lingua italiana, deve essere materialmente digitato col programma Microsoft Word® 2004 e successivi (per Mac OS X e Windows) e corredato di:

- (1) nome, cognome e affiliazione degli Autori, evidenziando per ciascun autore l'affiliazione in apice con numeri cardinali;
- (2) titolo del lavoro in italiano va scritto in grassetto, quello in inglese in corsivo grassetto;
- (3) Il riassunto va scritto in italiano; le parole chiave, invece, in italiano e in inglese (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare i 1.700 caratteri, comprendendo in esse anche le parole chiave);
- (4) nome, cognome, ed e-mail dell'Autore referente per la corrispondenza;
- (5) bibliografia completa con voci numerate progressivamente con richiami univoci nel testo tra parentesi tonde;
- (6) Le tabelle e le figure integrate da disdascalie e legende vanno numerate ed indicate nel testo progressivamente.

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

Le quantità editoriali devono essere le seguenti:

ARTICOLO	CASO CLINICO
Al massimo 20.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle	Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle
Al massimo 4 figure o tabelle	Al massimo 4 figure o tabelle
Al massimo 23 referenze bibliografiche	Al massimo 15 referenze bibliografiche

Le tabelle devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme).

Le figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: .tif, .jpg e .eps e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi) oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator®.

Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Microsoft PowerPoint®

e da Microsoft Word®. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini generate da CorelDRAW®.

Le dimensioni massime da rispettare per tabelle e figure sono:

Centimetri 8X6; Centimetri 8X11,5 (in verticale); Centimetri 16X11,5 (in orizzontale)

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

La bibliografia va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri cardinali tra parentesi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti; se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al."

Esempi di come citare la bibliografia:

ARTICOLI E RIVISTE

1) 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

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

CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

3) 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 grant o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in "Scienze" (1954; 120: 1078). I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

I Lavori vanno inviati a:

Center Comunicazione e congressi all'indirizzo

email: redazionePP_SIMRI@centercongressi.com.

QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI:

Dott.ssa Francesca Santamaria

e-mail: santamar@unina.it

RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

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.

Editoriale

Cari Colleghi ed Amici,

in questo numero dedicato ai Casi clinici per imparare abbiamo raccolto alcuni casi particolarmente interessanti che esprimono la complessità e le difficoltà diagnostiche e terapeutiche della nostra disciplina. I Colleghi che hanno accettato con entusiasmo di inviare i loro contributi ci consegnano casi clinici corredati da una descrizione attenta e dettagliata degli aspetti clinici e dei percorsi diagnostici, con lo scopo di fornire un valido supporto nella pratica clinica. Inoltre nella discussione di ciascun caso clinico l'approfondimento scientifico della letteratura costituisce un efficace strumento didattico e di aggiornamento.

La lettura del fascicolo vi porterà a scoprire cosa si nasconde dietro un "Caso di asma difficile" così come vi aiuterà a non sottovalutare "Uno strano caso di wheezing persistente" e uno screening neonatale negativo per fibrosi cistica in "Un lattante con atelettasia che non si risolve", sottolineando l'importanza dell'accurata valutazione anamnestica e la necessità di attivare interventi diagnostici e terapeutici elettivi. La lettura vi guiderà attraverso le difficoltà di un "Caso di grave insufficienza respiratoria secondaria a pneumomediastino spontaneo", evidenziando la necessità di effettuare in questi casi un attento monitoraggio delle complicanze. Nei due casi "Ernia diaframmatica congenita: compromissione toraco-polmonare e diagnosi genetica" e "Un inconsueto caso di tosse e sindrome restrittiva polmonare in un adolescente" si conferma il valore dell'uso delle prove funzionali respiratorie non soltanto per la definizione del deficit ventilatorio, ma anche per avviare il corretto inquadramento del percorso diagnostico. Infine i due casi di rara incidenza nel bambino, come la "Granulomatosi di Wegener ad esordio polmonare" e la "Malformazione Adenomatoido-cistica Congenita del polmone (CCAM)" potranno fornire gli elementi chiave per la conoscenza di alcune forme, talvolta con esordio subdolo e fulminante, che possono giovare di interventi mirati.

Il percorso di questi otto pazienti ed il lavoro dei gruppi impegnati nella loro gestione insieme alla descrizione rigorosa, completa ed aggiornata ci sono di grande supporto nell'approccio alle nostre casistiche, sempre ricche di insidie.

Spero che i contributi di elevato valore scientifico presenti in questo numero siano apprezzati e possano servire per affinare il nostro bagaglio culturale, diagnostico e terapeutico.

Auguro a tutti una buona lettura!

Stefania La Grutta

Uno strano caso di asma difficile

An unusual case of uncontrolled Asthma

Laura Tenero, Michele Piazza, Alessandro Bodini, Giorgio Piacentini

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Verona

Corrispondenza: Laura Tenero email: laura.tenero@univr.it

Riassunto C. F. dai due anni di vita ha iniziato a presentare frequenti episodi di bronchite asmatiche. Dall'età di 5 anni gli episodi si sono presentati in forma più lieve e hanno necessitato esclusivamente di terapia aerosolica domiciliare. All'età di otto anni è stato sottoposto a valutazione pneumo-allergologica con diagnosi di asma non allergico. Le prove di funzionalità respiratoria hanno iniziato a presentare un quadro persistentemente ostruttivo scarsamente responsivo al test di broncodilatazione. Ha eseguito terapia con salmeterolo/fluticasone, montelukast e salbutamolo con scarso beneficio. Successivamente ha eseguito tomografia computerizzata del torace che evidenziava la presenza di bronchiectasie ai lobi superiore e medio di sinistra. Giungeva pertanto alla nostra osservazione per approfondimento diagnostico. Eseguiva tracheobroncoscopia, che mostrava la presenza di un restringimento bronchiale, da broncomalacia al lobo superiore sinistro. Alla luce del quadro clinico, è stato posizionato stent a livello dell'occlusione bronchiale con miglioramento della sintomatologia. È importante sottolineare come non sempre una storia di asma ricorrente con una spirometria persistentemente ostruttiva sia asma.

Parole chiave: asma, *wheezing*, broncomalacia, bronchiectasie

Key words: asthma, *wheezing*, bronchomalacia, bronchiectasis

CASO CLINICO

C. F. è nato a termine da parto eutocico dopo gravidanza complicata da diabete gestazionale trattato con dieta materna. Presentava un peso alla nascita di 3450 g ed un decorso neonatale fisiologico. Ha ricevuto allattamento materno esclusivo per 5 mesi e svezzamento dal sesto mese, ben tollerato.

All'anamnesi familiare non è stata riscontrata alcuna familiarità per allergia o asma.

Il paziente ha goduto di buona salute fino all'età di due anni, quando ha cominciato a presentare multipli episodi di bronchite asmatiche (circa 2 episodi all'anno) con necessità di ricovero ospedaliero per insufficienza respiratoria. Tali episodi erano trattati con aerosolterapia con adrenalina e cortisonico per via orale. Dall'età di 5 anni gli episodi si sono presentati in forma più lieve e hanno necessitato esclusivamente di terapia aerosolica domiciliare.

Dall'età di 8 anni viene posta diagnosi di asma su base non allergica (prick test negativi) ed ha eseguito terapia inizialmente con salbutamolo al bisogno, successivamente implementata con salmeterolo/fluticasone e montelukast per scarso controllo della sintomatologia.

Le prove di funzionalità respiratoria mostravano un quadro ostruttivo.

Per difficoltà a controllare la sintomatologia con la terapia in atto, è stata eseguita una tomografia computerizzata (TAC) del torace, che mostrava la presenza di bronchiectasie ai lobi superiori e medio di sinistra.

Il paziente veniva pertanto inviato presso la nostra struttura per eseguire gli approfondimenti del caso.

All'esame obiettivo si presentava in buone condizioni generali. All'auscultazione toracica erano rilevabili alcuni gemiti tele-espatori senza segni di *distress* respiratorio. I parametri vitali erano nella norma (saturazione transcutanea di O₂ pari al 100% in respiro spontaneo in aria ambiente, frequenza cardiaca di 70 battiti/min, frequenza respiratoria di 14-16 atti/min).

Agli esami ematochimici non erano evidenti segni di flogosi ed il profilo biochimico era nella norma. Per il riscontro di lieve ipovitaminosi D (49 nmol/L; valori normali: 75-200) è stata introdotta terapia supplementare. La valutazione immunologica è risultata nella norma, il test del sudore negativo.

È stata eseguita inoltre la spirometria che mostrava un FEV₁ pari all'84.2% del predetto

Fig. 1. Broncomalacia

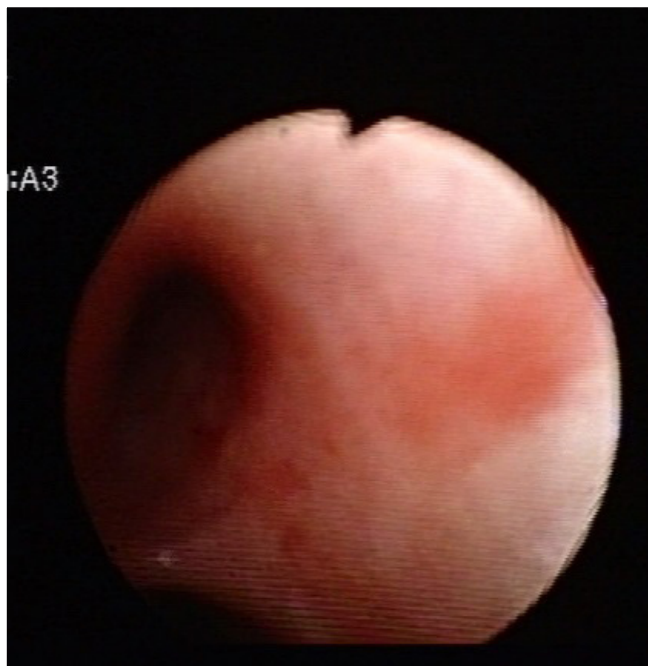
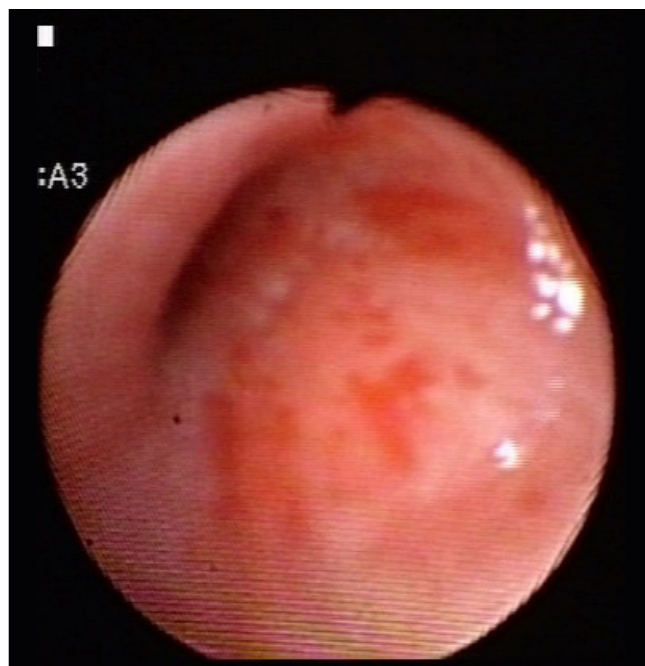


Fig. 2. Restringimento non superabile dal broncoscopio



pre-broncodilatatore ed all'88.2% del predetto post-broncodilatatore ed un PEF pari al 75.9% del predetto pre-broncodilatatore ed al 73.8% del predetto post-broncodilatatore, senza segni di broncoreversibilità ($\Delta FEV_1 = 4.7\%$). L'ossido nitrico esalato bronchiale e nasale avevano rispettivamente valori pari a 21.5 ppb e 2383 ppb.

Alla luce del quadro clinico di difficile interpretazione, si è deciso di eseguire una tracheo-broncoscopia in sedazione profonda per valutare in maniera approfondita le bronchiectasie descritte nel precedente referto TC.

Alla valutazione endoscopica, l'anatomia tracheale appariva nella norma. All'imbocco del lobo superiore del bronco di sinistra era apprezzabile una considerevole bronco malacia (figura 1).

A tale livello era presente un importante restringimento non superabile dal broncoscopio (figura 2). In tale occasione è stato eseguito un lavaggio broncoalveolare, che non ha mostrato anomalie.

Sulla base del reperto endoscopico si è rivalutata la precedente TC per indentificare un'eventuale ostruzione *ab estrinseco*, che è stata esclusa orientando il sospetto diagnostico verso un collasso bronchiale per importante broncomalacia.

Il paziente, successivamente, è stato inviato presso un centro specializzato per eseguire dilatazioni bronchiali con palloncino e posizionamento di uno stent bronchiale. L'intervento, al momento attuale, ha permesso la risoluzione della sintomatologia e un miglioramento delle prove di funzionalità respiratoria.

DISCUSSIONE

Il quadro clinico relativo a questo paziente è di particolare interesse perché pone l'accento sulla diagnosi differenziale dell'asma bronchiale.

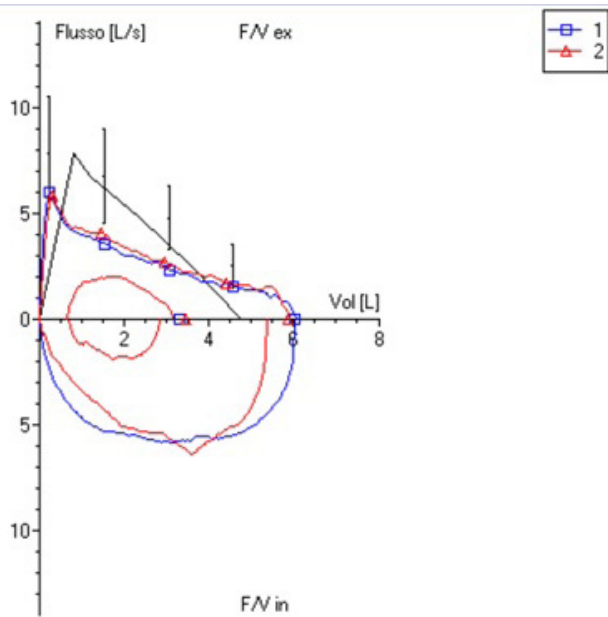
In ambito pediatrico l'asma è in genere facilmente controllato con basse dosi di corticosteroidi per via inalatoria; tuttavia alcuni pazienti non rispondono al trattamento nonostante l'uso di farmaci in associazione a dosaggi elevati.

Il termine asma difficile è utilizzato nella pratica clinica per caratterizzare i soggetti asmatici con scarso controllo della sintomatologia nonostante terapia steroidea per via inalatoria ad alte dosi ed altri farmaci associati (broncodilatatore, anti-leucotrieno e/o steroide per os).

La prevalenza di casi di asma difficile si stima essere inferiore al 5% di tutti i casi di asma (1) e allo 0.5% nella popolazione pediatrica (2).

La valutazione dei pazienti appartenenti a questa categoria deve essere dettagliata e meto-

Fig.3. Spirometria



di indagini diagnostiche più approfondite.

Nel nostro caso il ricorso all'esame broncoscopico, dirimente per la diagnosi, è stato indotto dal particolare quadro spirometrico (figura 3). Infatti, nonostante la buona collaborazione del soggetto, l'appiattimento della curva espiratoria con una drastica riduzione del PEF e del FEV₁ senza segni di broncoreversibilità ci ha fatto propendere per un quadro di ostruzione bronchiale fissa.

La broncomalacia, evidenziata dall'esame broncoscopico, rappresenta un difetto della composizione della cartilagine dei bronchi, con perdita della resistenza meccanica e collasso del lume dei bronchi durante la fase espiratoria che rende difficile il passaggio dell'aria (5).

Esistono due tipi di broncomalacia: la broncomalacia primitiva, dovuta ad una carenza dell'elasticità cartilaginea, la forma secondaria, che può verificarsi per compressione estrinseca da parte di un anello vascolare o una cisti broncogenica (6).

Il processo diagnostico prevede la valutazione delle vie aeree attraverso la TC e la broncoscopia a fibre ottiche.

Alla luce della diagnosi, gli episodi di *wheezing* ricorrenti, possono essere ricondotte all'alterazione della *clearance* muco-ciliare dovuta all'ostruzione tracheale data dalla broncomalacia, che ha portato allo sviluppo di bronchiectasie (7).

CONCLUSIONI

Il caso descritto ha permesso di porre l'attenzione su quadri respiratori apparentemente ascrivibili ad asma e di difficile gestione che possono, in realtà, nascondere altre patologie che, seppur non così frequenti, sono clinicamente rilevanti. Lo studio della funzionalità respiratoria nel bambino asmatico assume un ruolo particolarmente importante nel percorso diagnostico e prognostico e nel follow-up clinico-funzionale, sottolineando come una sua alterazione persistente possa nascondere patologie diverse dall'asma. Una storia di asma persistente con una spirometria persistentemente ostruttiva non responsiva al test di broncodilatazione deve sempre mettere il pediatra in allarme e spingere a valutare la probabilità di trovarsi di fronte ad una diversa patologia.

dologica ed includere le possibili diagnosi differenziali. Il mancato successo terapeutico, come nel caso descritto, deve sempre fare pensare ad un'ipotesi diagnostica alternativa. Nonostante l'asma bronchiale rappresenti la principale causa di dispnea, *wheezing* e riduzione dei volumi polmonari nella popolazione pediatrica, questi stessi sintomi possono mascherare altre condizioni morbose, di origine sia polmonare sia extra-polmonare, che tuttavia vengono spesso misconosciute o diagnosticate con ritardo (3).

Nel processo diagnostico è importante innanzitutto rimettere in discussione la diagnosi di asma, valutando eventuali co-morbidità, aderenza alla terapia in atto, modalità di somministrazione dei farmaci e contesto sociale ed ambientale (esposizione ad allergeni, acari e muffe) (4).

Nella valutazione del paziente con risposta non ottimale può essere necessario l'utilizzo

BIBLIOGRAFIA

- (1) Lang A, Carlsen KH, Haaland G, et al. *Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study*. Allergy 2008; 63: 1054-1060.
- (2) Hedlin G, Bush A, Carlsen LK, et al. *Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative*. Eur Respir J 2010; 36: 196-201.
- (3) Weinberger M, Abu-Hasan M. *Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma*. Pediatrics 2007; 120: 855-864.
- (4) Kamps AWA, van Ewijk B, Roorda RJ, et al. *Poor inhalation technique, even after inhalation instructions, in children with asthma. Monitoring adherence to beclomethasone in asthmatic children and adolescents through four different methods*. Pediatr Pulmonol 2000; 29: 39-42.
- (5) Austin J, Ali T. *Tracheomalacia and bronchomalacia in children: pathophysiology, assessment, treatment and anaesthesia management*. Paediatr Anaesth ;13: 3-11.
- (6) Jacobs IN, Wetmore RF, Tom LW, et al. *Tracheobronchomalacia in children*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1994; 120: 154-158.
- (7) Van der Schans CP. *Bronchial Mucus Transport*. Respir Care 2007; 5: 1150-1156.

Un lattante con atelettasia che non si risolve

An infant with Persistent Atelectasis

Manuela Goia¹, Antonella Grandis¹, Marco Barberis², Elisabetta Bignamini¹

¹SC di Pneumologia AOU Città della salute e della Scienza di Torino

²UO di Diagnostica e Consulenza Genetica Presidio O.I.R.M.

Corrispondenza: Elisabetta Bignamini email: ebignamini@cittadellasalute.to.it

Riassunto Lo screening neonatale per la fibrosi cistica ha creato false rassicurazioni nella comunità scientifica, spesso ritardandone la diagnosi. Il caso clinico proposto sottolinea due punti fondamentali: la possibilità di diagnosi di fibrosi cistica in un lattante con screening neonatale negativo e la risoluzione di una atelettasia persistente, che aveva precedentemente posto indicazione alla broncoscopia disostruttiva, con la sola terapia fisica. Uno screening positivo per fibrosi cistica indica che quel bambino potrebbe avere la malattia, che andrà diagnosticata secondo le Linee guida nazionali ed internazionali. Uno screening negativo per fibrosi cistica non è diagnostico per assenza di malattia.

Parole chiave: Fibrosi cistica, Atelettasia, Fisioterapia respiratoria.

Key words: Cystic fibrosis, Atelectasis, Respiratory Physiotherapy.

G. viene inviato al nostro Centro all'età di 2 mesi e 10 giorni per eseguire una broncoscopia per la presenza di atelettasia del lobo superiore destro, persistente da più di un mese e di un quadro di insufficienza respiratoria.

Nato a termine da gravidanza fisiologica, con peso neonatale di Kg 3,500, presentava screening neonatali negativi per ipotiroidismo congenito, iperfenilalaninemie, galattosemia, sindrome adrenogenitale, deficit di biotinidasi e fibrosi cistica. Dopo un iniziale periodo di allattamento materno per 10 giorni, è passato all'allattamento con formula per scelta materna (riferita difficoltà del bambino ad attaccarsi al seno).

Riferito benessere nel primo mese di vita e buona alimentazione; successivamente ha presentato un episodio di tosse e dispnea, diagnosticato come bronchiolite non da Virus Respiratorio Sinciziale, che ha richiesto 2 giorni di osservazione (Osservazione Breve Intensiva).

A distanza di una settimana, per il persistere della tosse, è stato necessario un nuovo ricovero, che si è protratto fino al trasferimento presso la nostra struttura, per eseguire broncoscopia diagnostica e disostruttiva.

Al momento del trasferimento praticava la seguente terapia: soluzione idro-elettrica per via endovenosa, O₂ terapia a bassi flussi (1-2 l/min) e aerosolterapia con beclometasone dipropionato (400 µg ogni 12 ore), salbutamolo (375 µg ogni 6 ore) ed ipratropio bromuro (75 µg ogni sei ore). Il peso all'ingresso era 4,200 kg. Durante il ricovero precedente il trasferimento erano stati eseguiti cicli di antibiotico terapia e di cortisonico sistemico ed infusione di elettroliti, finalizzata a correggere il quadro diselettrolitico persistente.

All' esame obiettivo si notavano condizioni generali scadenti, lieve ipotonia generalizzata, tosse produttiva, torace simmetrico con moderati rientramenti sottocostali, frequenza respiratoria pari a 50 atti/min, MV intensamente aspro diffuso e qualche crepitio incostante sparso.

Il piccolo presentava necessità di ossigenoterapia a bassi flussi (almeno 1 l/min) per mantenere SatO₂ superiore a 94%.

Sono stati effettuati gli esami previsti in previsione della narcosi necessaria per eseguire la broncoscopia ed in particolare emocromo con formula leucitaria (leucociti 23.300µl, eritrociti 4.010.000 µl, emoglobina 10.7 g/dl, ematocrito 31.7%, volume corpuscolare medio 79 fl, neutrofili 65%, linfociti 24.4%, monociti 9.1%, piastrine 452000/mm³), enzimogramma epatico, creatinina, potassio, glicemia, proteine totali, coagulazione (nella norma), elettroliti (Sodio 127 mEq/l, Cl 82 mEq/l) ed emogasanalisi da capillare in O₂ terapia a 1l/min (pH 7.47 pCO₂ 52 mmmHg, pO₂ 50 mmHg, HCO₃ 38 mMol/l).

È stata ripetuta una radiografia del torace (Figura 1), essendo il precedente di 1 settimana prima della data di osservazione.

Tra gli esami eseguiti si evidenziava alcalosi metabolica, con significativa iponatriemia e ipocloremia. Il dato era già stato evidenziato dalle indagini eseguite presso altra sede, risultando quindi una costante nella storia clinica del paziente, unitamente a:

- atelettasia persistente (>1 mese) e diagnosi di insufficienza respiratoria in periodo epidemico per la bronchiolite, ove l'atelettasia apicale è spesso descritta come complicanza;
- scarso accrescimento, insorto solo dopo l'inizio delle infezioni polmonari e messo in relazione con lo stato generale di insufficienza respiratoria;
- lieve ipotonia.

Prima di procedere con la broncoscopia, sono quindi stati eseguiti:

- test del sudore per l'ipocloremia e l'iponatriemia nel sospetto di fibrosi cistica, visita neurologica per la lieve ipotonia, consulenza nutrizionale per lo scarso accrescimento, visita cardiologica con ecocardiografia per ipossia persistente ed episodi di tachicardia, tomografia computerizzata del torace per l'atelettasia persistente (Figura. 2), esame batteriologico delle secrezioni respiratorie per la presenza di secrezioni abbondanti, dense e difficili da rimuovere con l'aspirazione.

Alla visita neurologica con valutazione neuromotoria era evidente una lieve ipotonia assiale, per la quale è stata consigliata l'esecuzione di ecografia cerebrale e di dosaggio della creatin-chinasi e dell'aldolasi, tutti risultati nella norma. La fisioterapista neuromotoria ha preso in carico il bambino, che ha dimostrato pronto miglioramento clinico. Sono risultati nella norma anche la visita cardiologica, l'elettrocardiogramma e l'ecocardiografia. La visita nutrizionale ha evidenziato la presenza di 2 evacuazioni abbondanti al giorno di feci color senape. Pertanto, nel sospetto di fibrosi cistica, è stata richiesta l'esecuzione dell'esame chimico-fisico delle feci con dosaggio dell'elastasi fecale, che ha dimostrato un discreto numero di grassi neutri con elastasi fecale <50 µg/g di feci (valore normale >200). L'esame colturale delle secrezioni respiratorie era positivo per *Stenotrophomonas maltophilia*

Il test del sudore, eseguito a bilancio idro-elettrolitico normalizzato a 48 ore dalla sospensione di fleboclisi elettrolitica ha mostrato valori di Cloro pari a 83.7 mEq/L su 150 mg di sudore (valori normali: <30 mEq/l).

Il risultato del test del sudore, ripetuto a distanza di una settimana e riconfermatosi patologico, permetteva di porre diagnosi di fibrosi cistica. Pertanto è stata comunicata la diagnosi ai genitori ed è stato ottenuto il consenso per effettuare la ricerca delle mutazioni del gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) sia per G, sia per i suoi genitori.

Fig. 1. RX Torace Ingresso



Permane rispetto ai precedenti controlli effettuati presso altra sede ampia area di ipodiafania apicale dx che può essere di natura disventilatoria parenchimale polmonare segmentaria, ma che non è dissociabile dal profilo mediastinico.

I campi polmonari sono per il resto lievemente iperespansi con tendenza all'erniazione transmediastinica verso sx del polmone dx. Non si rilevano segni di deviazione delle strutture cardiomeadiastiche.

Fig. 2. Tomografia computerizzata del torace



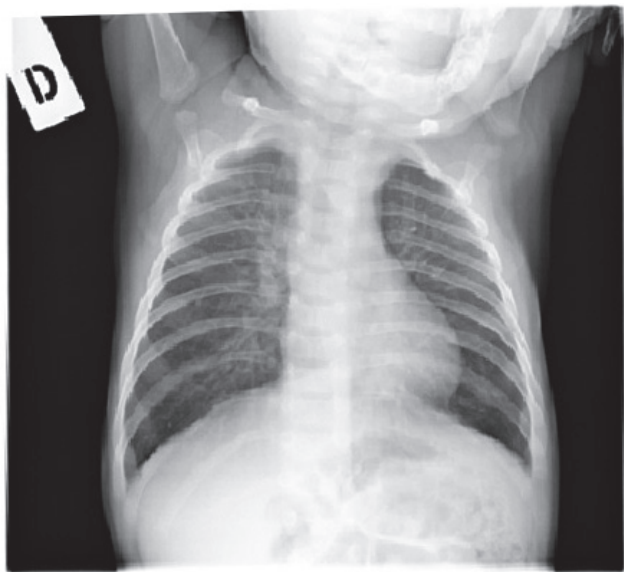
Si rileva area di consolidazione parenchimale a livello del segmento posteriore del lobo superiore destro, con bronco aereo nella compagine; il bronco segmentario corrispondente è visualizzabile tuttavia solo a livello prossimale. Nei restanti ambiti non si rilevano iperdensità focali con caratteristiche TC di evolutività. La trachea e i grossi bronchi sono pervi e di calibro regolare. Non si evidenziano manifestazioni linfadenopatiche in ambito mediastinico, né falde di versamento pleurico.

È stato deciso, congiuntamente con i genitori, di programmare un' endoscopia bronchiale diagnostica e disostruttiva, dopo un ciclo adeguato di fisioterapia respiratoria e sono state prescritte aerosolterapia con soluzione salinica ipertonica al 3 % e terapia antibiotica mirata per *Stenotrophomonas maltophilia*.

Il nutrizionista ha introdotto nella dieta un latte speciale parzialmente idrolizzato, adatto a pazienti con fibrosi cistica, rimandando momentaneamente l'introduzione di enzimi pancreatici. Durante la prima settimana di trattamento si è verificato un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche, con incremento ponderale e risoluzione della insufficienza respiratoria. A distanza di 15 giorni dal nuovo regime terapeutico è stata eseguita radiografia del torace di controllo, che mostrava risoluzione delle anomalie precedentemente riscontrate (Figura.3).

G. è stato quindi dimesso, dopo adeguata istruzione dei genitori. A distanza di 15 giorni è giunto

Fig.3. Radiografia del torace



Non si rilevano lesioni polmonari o pleuriche con caratteristiche di evolutività. Ombra cardiaca invariata

il risultato dell'analisi genetica che ha evidenziato la presenza delle mutazioni: 1248+1G->A e R347P. Le due mutazioni identificate in G. sono localizzate nell'esone 7 (P. R347P) e nell'introne adiacente (C. 1248 +1G>A).

La prima è una mutazione missenso nota e presente nei pannelli di analisi di primo livello; la seconda è una mutazione di *splicing* identificata grazie al sequenziamento del gene *CFTR*. Le due mutazioni si trovano in *trans*, ovvero su due cromosomi omologhi diversi. L'estensione dell'analisi ai due genitori ha permesso di identificare l'origine paterna della mutazione R347P in eterozigosi e l'origine materna della mutazione di *splicing*.

Nel database CFTR2 sono attualmente riportati 12 pazienti con quest'ultima mutazione, ma nulla si sa della combinazione specifica con la mutazione R347P.

È comunque noto che la combinazione delle due mutazioni conferma la diagnosi clinica di fibrosi cistica.

DISCUSSIONE

Due sono gli aspetti che volevamo evidenziare segnalando questo caso: la non esclusione della diagnosi di fibrosi cistica in caso di *screening* neonatale negativo e la possibilità di risoluzione di un'atelettasia persistente, con semplice terapia fisica.

L'atelettasia polmonare e il quadro di insufficienza respiratoria post bronchiolite, così come la lieve ipotonia e lo screening negativo alla nascita per fibrosi cistica, hanno portato i clinici, in un primo momento, a non considerare la diagnosi di fibrosi cistica, anche se il quadro elettrolitico ed emogasanalitico poteva fornire elementi di sospetto diagnostico.

Dall'introduzione dello *screening* per la fibrosi cistica è stato riportato, in letteratura, un calo del livello di attenzione in merito alla diagnosi in bambini sottoposti a questa procedura. In realtà i casi di fibrosi cistica falsamente negativi allo *screening* neonatale variano dal 2 - 4% (1) al 7.9% delle diagnosi (2). Adam Fritz ha pubblicato nel 2012 una interessante proposta per calcolare, in base al metodo di *screening* utilizzato, il numero atteso di bambini con fibrosi cistica e test di *screening* negativo (3).

In letteratura è riportato che, normalmente, i pazienti "sfuggiti" allo *screening* non presentano importante sintomatologia respiratoria e questo è tanto più vero quanto più è piccolo il paziente (4).

Inoltre, si è disposti a pensare a questa diagnosi in pazienti con scarso accrescimento più che in quelli con patologia polmonare e meno ancora quando, in occasione di banali episodi virali che comportino iperpiressia, aumento della *perspiratio* e riduzione degli introdotti (alimenti e liquidi), ci si trovi di fronte a quadri di disidratazione iponatriemica/ipocloremica.

Vi sono molti casi di alcalosi metabolica e disidratazione iponatriemica ed ipocloremica come segni di esordio di fibrosi cistica. In epoca *pre-screening*, la disidratazione da perdita di sali por-

tava abbastanza frequentemente alla diagnosi nel lattante con fibrosi cistica. Una condizione di alcalosi metabolica cronica è stata riportata in giovani adulti con fibrosi cistica. Devono suscitare particolare attenzione valori di sodio inferiori a 130mEq/l, così come riportato da Wathen e collaboratori, che nel loro studio, hanno mostrato che soltanto 2 su 182 bambini arruolati presentavano con valori di sodio inferiori a 130 mEq/l (5).

I disturbi idro elettrolitici legati alla perdita di sali con il sudore e le secrezioni (quando abbondanti) sono noti in fibrosi cistica e rappresentano il motivo per cui si abitua i pazienti ad assumere reidratanti salini fin dai primi mesi di vita (6).

Il secondo motivo per cui abbiamo segnalato questo caso è il risultato ottenuto con la fisioterapia respiratoria, che ha consentito di risolvere il quadro di atelettasia che perdurava da più di un mese, evento che aveva fatto porre l'indicazione all'esecuzione di una broncoscopia diagnostica e disostruttiva.

Lo strumento utilizzato è stato la *PEP Mask* (Figura 4), strumento che applica una resistenza a livello della bocca nella fase espiratoria, creando così una pressione espiratoria positiva (PEP) all'interno delle vie aeree, atta a prevenirne il collasso. Ciò consente la rimozione delle secrezioni bronchiali in eccesso, con conseguente ri-espansione delle zone del polmone collassante e miglioramento della funzione respiratoria. In presenza di atelettasia polmonare, per favorire la disostruzione bronchiale vi è l'indicazione ad effettuare anche tre-quattro sedute giornaliere di fisioterapia respiratoria, che nel nostro caso è stata associata a manovre di *clapping* e vibro-pressione in postura anti-gravitaria sulla zona atelectasica (7).

Fig. 4. Il sistema PEP (positive expiratory pressure) consiste in una maschera facciale (di diverse misure in base all'età) e in una valvola unidirezionale alla quale possono essere applicate delle resistenze espiratorie. Con un manometro, il cui raccordo può essere inserito tra la valvola e la resistenza, si determina il valore di PEP. Il diametro della resistenza impiegata per il trattamento viene determinato individualmente per ogni paziente, scegliendo quello che crea una pressione stabile tra i 10 e i 20 cm di H₂O a metà espirazione. Questo livello di pressione dovrebbe essere mantenuto durante un respiro a volume corrente con un'inspirazione solo leggermente attiva.



CONCLUSIONI

Uno *screening* positivo per fibrosi cistica indica che quel bambino potrebbe avere la malattia, che andrà diagnosticata secondo le Linee guida nazionali ed internazionali. Uno *screening* negativo per fibrosi cistica non esclude invece la malattia.

In epoca di *screening* neonatale per molte malattie, vi è la tendenza ad abbassare il livello di guardia nei confronti di quelle incluse nello *screening*.

La mancata diagnosi è possibile sia nei bambini falsamente negativi allo *screening*, sia in quelli provenienti da regioni italiane (attualmente: Friuli Venezia Giulia, che ha abbandonato il programma nel 1990, Basilicata, Abruzzo e Sardegna) o Paesi in cui lo *screening* non viene ancora effettuato o è stato effettuato in modo non programmato e costante.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Balfour-Lynn IM, *Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit* Dis Child 2008; Vol 93 No 1.
- (2) Padoan R Genoni S, Moretti E et al. *Genetic and clinical features of false-negative infants in a neonatal screening programme for cystic fibrosis*, Acta Paediatr 2002; 91: 82-87.
- (3) Fritz A, Farrel P. *Estimating the Annual Number of False Negative Cystic Fibrosis Newborn Screening Tests*. Pediatric Pulmonology 47: 207-208 (2012).
- (4) Dunn CT, Skrypek MM, Powers AL et al. *The Need for Vigilance: The Case of a False-Negative Newborn Screen for Cystic Fibrosis* Pediatrics 2011;128 : 446-449.
- (5) Scurati-Manzoni E. et al., *Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature*. Pediatric Nephrology June 2014; Volume 29: Issue 6, 1015-1023.
- (6) www.arirassociazione.org.

Un caso di grave insufficienza respiratoria secondaria a pneumomediastino spontaneo

A case report of severe respiratory failure secondary to spontaneous pneumomediastinum

Stefania Formicola, Fabio Antonelli, Paolo Cavaliere, Luigi Masini, Enrico Melillo, Anna Naclerio, Mariachiara Petagna, Fulvio Esposito
UOC di Pneumologia e UTSIR, AOP “Santobono-Pausilipon”, Napoli

Corrispondenza: Fulvio Esposito email: ful.esp@virgilio.it

Riassunto Lo pneumomediastino (PNM) spontaneo è una condizione patologica raramente riportata in età pediatrica che riconosce come cause predisponenti l'asma, le infezioni respiratorie, gli episodi di tosse accessionale, il vomito e tutte quelle condizioni che riproducono la manovra di Valsava. Sebbene lo PNM si presenti frequentemente in modo asintomatico e il decorso sia benigno e a risoluzione spontanea, una stretta sorveglianza clinica e controlli radiologici seriati sono richiesti, soprattutto per il monitoraggio delle complicanze che ad esso si possono associare. L'approccio terapeutico, in caso di PNM complicato, può essere non privo di difficoltà.

Parole chiave: pneumomediastino spontaneo; enfisema sottocutaneo; insufficienza respiratoria severa.

Key words: spontaneous pneumomediastinum; subcutaneous emphysema; severe respiratory failure

INTRODUZIONE

Lo pneumomediastino (PNM) spontaneo è una condizione patologica piuttosto rara in età pediatrica, caratterizzata dalla presenza di aria libera nel mediastino. Sebbene il termine spontaneo indichi l'assenza di associazione con eventi morbosi, è possibile riconoscere un fattore trigger nel 70-90% dei casi: traumi toracici, procedure endotracheobronchiali, ventilazione meccanica, cateterizzazione cardiaca o chirurgia toracica.

Con la descrizione di questo caso clinico vogliamo sottolineare come una condizione, a decorso di solito benigno e a risoluzione spontanea, possa complicarsi con un grave quadro di insufficienza respiratoria. Nostro scopo è anche mettere in risalto come l'approccio terapeutico, in caso di PNM complicato, possa essere non privo di difficoltà.

CASO CLINICO

SR è una bambina di 6 anni e 4 mesi trasferita da un ospedale periferico per la comparsa di un esteso enfisema sottocutaneo associato a *distress* respiratorio inaggravante insorto dopo alcuni conati di vomito. Nell'anamnesi remota erano riportati, fin dal I anno di vita, episodi ricorrenti di bronchite asmatiche, sovente febbrili, trattati con cicli di cortisonici, antibiotici e aerosolterapia. All'ingresso la piccola appariva sofferente, apiretica, dispnoica e con rientramenti sottodiaframmatici. I parametri vitali, in ossigeno riscaldato e umidificato alla FiO_2 di 0.60 erano: frequenza respiratoria pari a 47 atti/min, frequenza cardiaca 138 battiti/min e saturazione transcutanea di O_2 88%. Un importante enfisema sottocutaneo si estendeva al collo, al volto e in sede toracica anteriore. L'emogasanalisi arteriosa (EGA) (in ossigeno alla FiO_2 di 0.60) mostrava un quadro di marcata ipossiemia con alcalosi respiratoria (pH pari a 7.57, pressione parziale di O_2 64 mmHg, pressione parziale di CO_2 28.2 mmHg, bicarbonatemia 23.6 mEq/L), mentre gli indici di flogosi erano moderatamente aumentati (proteina C reattiva pari a 9.23 mg/dl e leucociti pari a 8.760/mm³, di cui 6543 neutrofili /mm³). L'ecografia dell'addome ed una consulenza cardiologica non hanno evidenziato reperti di rilievo. La radiografia del torace mostrava un enfisema sottocutaneo e del collo bilateralmente e a sinistra la presenza di un'opacità polmonare omo-

genea in sede basale retro-cardiaca senza segni di broncogramma aereo, come da atelettasia (Figura 1). SR veniva sottoposta subito ad una TC del torace che confermava la presenza di un marcato PNM con estensione longitudinale dall'haditus toracico al diaframma e localizzato prevalentemente in sede anteriore e laterale sinistra. L'estesa falda aerea dislocava il lobo polmonare superiore di sinistra, che appariva ancora discretamente areato e il lobo inferiore di sinistra che appariva invece collassato. Parziale compressione veniva esercitata anche sui segmenti paramediastinici apicali del lobo superiore destro

Fig. 1. Enfisema sottocutaneo e del collo bilateralmente



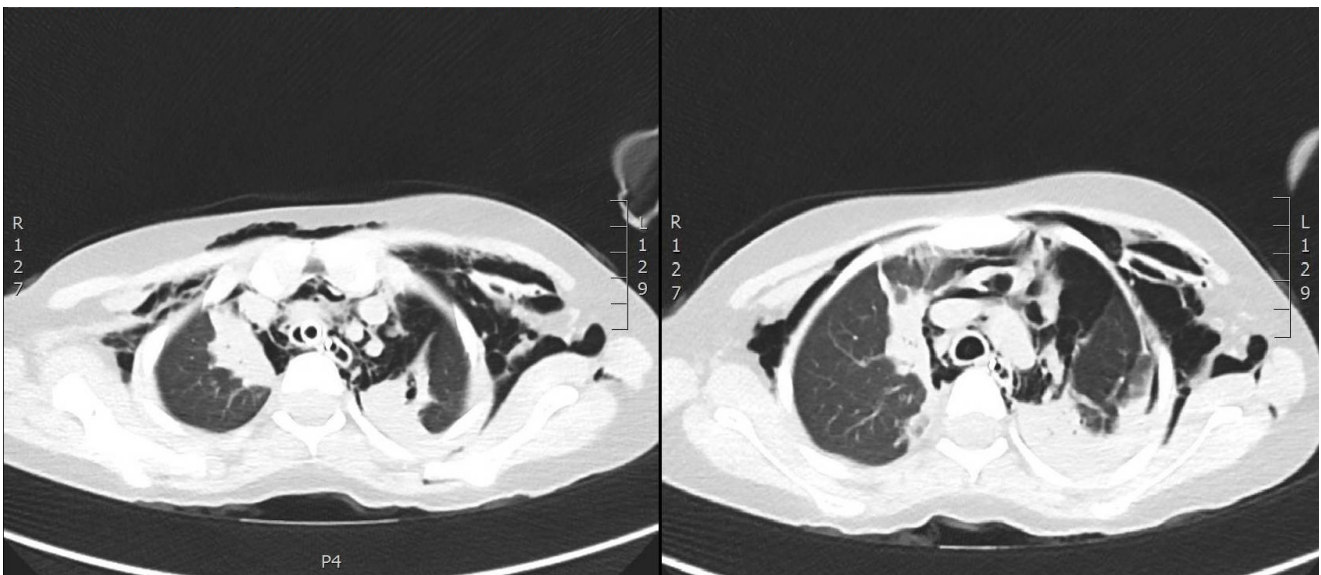
A sinistra visibilità di un'opacità polmonare omogenea in sede basale retro-cardiaca senza segni di broncogramma aereo come da atelettasia.

Un'estesa pneumatosi dei tessuti molli si estendeva dalle pareti laterali del torace sino a tutti i segmenti visualizzabili del collo, con prevalente estensione a sinistra (Figura 2).

La piccola veniva assistita in ossigenoterapia con maschera di Venturi ad una FiO_2 di 0.60.

A 18 ore dal ricovero, per l'aggravarsi delle condizioni cliniche e per il peggioramento dell'ipossiemia (EGA alla FiO_2 di 0.60: pH pari a 7.44, pressione parziale di O_2 59.6 mmHg, pressione parziale di CO_2 37 mmHg, bicarbonatemia - 24.4 mEq/L, rapporto pressione parziale di O_2 / FiO_2 99 mmHg), SR veniva trasferita in terapia intensiva, intubata e sottoposta a ventilazione meccanica. Tuttavia, sei ore dopo le condizioni cliniche di SR apparivano gravissime (EGA in ventilazione mec-

Fig. 2. Marcato pneumotorace con estensione longitudinale dall'haditus toracico al diaframma localizzato prevalentemente in sede laterale sinistra



L'estesa falda aerea disloca il lobo polmonare superiore di sinistra, che appare ancora discretamente areato e il lobo inferiore di sinistra che appare invece collassato. Parziale compressione viene esercitata anche sui segmenti paramediastinici apicali del lobo destro.

Superiore destro. Un'estesa pneumatosi dei tessuti molli si estende dalle pareti laterali del torace sino a tutti i segmenti visualizzabili del collo, con prevalente estensione a sinistra.

canica alla FiO_2 di 1: pH pari a 7.44, pressione parziale di CO_2 35 mmHg, pressione parziale O_2 60.8 mmHg e bicarbonatemia 24.4 mEq/l). Una TC del torace eseguita in emergenza confermava un aumento dello PNM e dell'enfisema sottocutaneo che ora occupava tutti i compartimenti anteriori fino al livello diaframmatico e posteriormente fino al livello scapolare; segnalava inoltre il consolidamento subtotale del parenchima polmonare a sinistra con atelettasia associata e a destra il consolidamento dei segmenti polmonari mediale, anterosuperiori e medi. Erano presenti anche una sottile falda bilaterale di pneumotorace in sede apicale ed uno pneumopericardio nello spazio prevascolare anteriore superiore.

In considerazione della persistenza e dell'aggravamento dell'insufficienza respiratoria acuta refrattaria alla ventilazione e alle terapie mediche, la paziente veniva sottoposta ad impianto ECMO veno-venoso percutaneo al 50%. L'assistenza Extracorporea a Membrana (ECMO) con ventilazione protettiva è stata effettuata per 10 giorni con progressivo miglioramento del quadro clinico. SR è stata dimessa dopo 45 giorni di degenza in buone condizioni generali.

DISCUSSIONE

Lo PNM spontaneo è una condizione patologica raramente riportata in età pediatrica con un'incidenza che varia dal 1:800 a 1:42.000(1). In letteratura l'incidenza mostra due picchi, uno al di sotto dei 7 anni e l'altro nella fascia di età tra i 13 e i 17 anni (2).

In uno studio effettuato da Yelin *et al* (2), in cui erano stati screenati tutti i bambini giunti in pronto soccorso per dolore toracico e dispnea, l'incidenza riportata è stata di 1:14.000.

È dunque possibile, considerando che spesso lo PNM è asintomatico, che la sua reale incidenza sia sottostimata. In epoca neonatale lo PNM è più frequente perché più spesso iatrogeno, con un'incidenza del 2-3% nei neonati pretermine sottoposti a ventilazione meccanica (3).

In questa fascia di popolazione lo pneumotorace è una possibile conseguenza della ventilazione meccanica e la costituzionale lassità delle pareti dei bronchioli terminali dovuta alla bassa età gestazionale giocherebbe un ruolo favorente la formazione di un enfisema interstiziale polmonare e, secondariamente, di uno PNM (4).

In età pediatrica, invece, lo PNM è più frequentemente spontaneo e riconosce come cause predisponenti l'asma, le infezioni respiratorie, gli episodi di tosse accessoriale, il vomito e tutte quelle condizioni che riproducono la manovra di Valsava e quindi determinano un aumento della pressione intratoracica (5). La rottura della parete degli alveoli marginali, posti a contatto dei vasi polmonari, dei piccoli bronchi e dei bronchioli, sottoposti a maggior stress pressorio, sarebbe, come postulato da Hamman e Macklin, il *primum movens* nella patogenesi della formazione dello PNM spontaneo.

La lacerazione della parete dell'alveolo favorirebbe il passaggio di aria nell'interstizio e da qui, lungo le guaine perivascolari, fino all'ilo polmonare, con un movimento centripeto. Lo PNM si forma quando l'aria, giunta all'ilo, rompe la pleura viscerale e raggiunge senza alcun ostacolo lo spazio libero del tessuto connettivo mediastinico. La rottura della pleura mediastinica, in caso di un ulteriore aumento di pressione, può esitare in uno pneumotorace. Con lo stesso meccanismo patogenetico può formarsi un enfisema sottocutaneo (tessuto sottocutaneo sottoclaveare o cervicale) e più raramente uno pneumopericardio o uno pneumotorachide (nel canale midollare) (6).

Sebbene lo PNM si presenti frequentemente in modo asintomatico e il decorso sia benigno e a risoluzione spontanea, una stretta sorveglianza clinica e controlli radiologici seriati sono richiesti, soprattutto per il monitoraggio delle complicanze che ad esso si possono associare (1). La complicanza più temibile, anche se molto rara, è lo sviluppo di uno pneumopericardio e quindi di un tamponamento cardiaco (7). Più frequente è invece l'associazione con uno pneumotorace o, ancora di più, con un enfisema sottocutaneo (7). Quando il quadro clinico non è così eclatante, lo PNM può essere sospettato in tutti i casi di dispnea associata a dolore toracico, prevalentemente retro-sternale, con irradiazione al collo, specie se concomita una sintomatologia simulante disturbi esofagei (1).

Molto importanti, ai fini diagnostici sono i segni radiologici: il segno del "doppio contorno del profilo cardiaco" (in proiezione antero-posteriore, stria radiopaca parallela al bordo sinistro del cuore separata da questo da una stria radiotrasparente dovuta all'interposizione di aria tra pleura mediastinica e pericardio) o il "segno del diaframma continuo" (in proiezione antero-posteriore, stria radiotrasparente dovuta all'interposizione di aria tra cuore e diaframma).

L'esame TC è sempre dirimente per la diagnosi e per la valutazione dell'estensione dello PNM e dell'eventuale presenza di complicanze (2).

L'approccio terapeutico nei casi sintomatologicamente silenti e non complicati si basa sul riposo, sulla somministrazione di farmaci antalgici, sul trattamento della patologia trigger, sulla somministrazione di ossigeno a bassi flussi e sull'eliminazione di quelle condizioni che possono riprodurre la manovra di Valsava.

Questo tipo di trattamento conservativo non è stato possibile nella nostra paziente a causa del peggioramento delle condizioni cliniche per la comparsa di un grave quadro di insufficienza respiratoria. È molto verosimile che nella nostra paziente lo PNM sia stato causato dalla concomitanza di episodi di vomito e di predisposizione polmonare all'“*air leak*” secondaria ai ricorrenti episodi di infezioni acute delle vie respiratorie come riportato in anamnesi. Il grave quadro di ipossiemia ha reso necessario l'utilizzo di una ventilazione meccanica assistita che ha probabilmente favorito un ulteriore passaggio di aria nell'interstizio polmonare, alimentando lo PNM e l'enfisema sottocutaneo e causando lo pneumotorace. Nello PNM unilaterale, lo spostamento del mediastino può causare la compressione e l'atelettasia del polmone controlaterale, peggiorando notevolmente l'insufficienza respiratoria e richiedendo pressioni medie delle vie aeree (MAP) più elevate, che aggravano ulteriormente l'enfisema interstiziale del polmone affetto. Questa cascata di eventi potrebbe essere interrotta o con un'intubazione selettiva del polmone non affetto o con una ventilazione oscillatoria ad alta frequenza (HFOV) o come ultimo intervento con l'ECMO.

Le prime due metodiche si basano sul principio di favorire uno scambio gassoso adeguato con minime o nulle sollecitazioni pressorie e volumetriche del polmone affetto. L'intubazione selettiva è uno degli approcci terapeutici utilizzati in neonatologia, mentre pochi casi sono riportati nelle età pediatriche successive; tuttavia non è scevra da rischi (lesione bronchiale, aumento della richiesta di ossigeno correlata al fatto che il polmone affetto è oramai atelettasico ma continua ad essere perfuso, mal posizione del tubo ed atelettasia del lobo superiore) (8-9).

La HFOV è considerata una strategia ventilatoria protettiva perché genera piccoli volumi *tidal* ad alte frequenze permettendo una ventilazione adeguata con valori di MAP relativamente bassi e con piccole variazioni di pressioni. Il volume polmonare rimane in questo modo pressoché costante durante tutto il ciclo respiratorio. È indicata nelle condizioni di “*air leaks*”, nella sindrome da distress respiratorio e nelle situazioni con aumento della pressione intra-addominale, ma è necessario effettuare un buon reclutamento alveolare prima della sua sequenza (10). Sebbene studi sperimentali abbiano dimostrato minori danni istologici al parenchima polmonare in animali ventilati in HFOV rispetto a quelli ventilati convenzionalmente, una *Cochrane Review* del 2010 non ha dimostrato una netta superiorità dell'HFOV sulla ventilazione intermittente a pressione positiva (11). Inoltre, il suo successo terapeutico è operatore dipendente e il suo uso richiede un'adeguata esperienza. Il ricorso all'ECMO per la nostra paziente è sembrata essere la scelta più indicata, viste le gravi condizioni generali, e ha permesso un ripristino totale della funzione respiratoria ed uno svezzamento dalla macchina dopo 10 giorni di terapia.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Clalumeau M, Clainche LL, Sayeg N, et al. *Spontaneous pneumomediastinum in children*. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:67-75.
- (2) Yellin A. *Spontaneous pneumomediastinum*. *Chest* 1992; 101: 1742-1743.
- (3) Gurakan B, Tarkan A, Arda IS et al. *Persistent pulmonary interstitial emphysema in an unventilated neonate*. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 409-411.
- (4) Swingle HM, Eggert LD, Bucciarelli RL. *New approach to management of unilateral tension pulmonary interstitial emphysema in premature infants*. *Pediatrics* 1984; 74: 354-357
- (5) Lee CY, Wu CC, Lin CY: *Etiologies of Spontaneous Pneumomediastinum in Children of Different Ages*. *Pediatr Neonatol* 2009; 50: 190-195.
- (6) Macklin M, Macklin CL. *Malignant interstitial emphysema of lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory disease and other conditions*. *Medicine* 1944; 23: 281.
- (7) Bilir O, Yavasi O, Ersunan G et al: *Pneumomediastinum Associated with Pneumopericardium and Epidural Pneumatoxis Case Reports in Emergency Medicine* 2014; 4275490.
- (8) ChalaK LF, Kaiser JR, Arrington RW. *Resolution of pulmonary interstitial emphysema following selective left main stem intubation in a premature newborn: an old procedure revisited*. *Pediatric Anesth* 2007; 17: 183-186
- (9) Corsini L, Pratesi S, Dani C. *Pulmonary interstitial emphysema after resolution of relapsing pneumothorax and discontinuation of mechanical ventilation. An atypical case in a preterm infant*. *Matern J Fetal Neonatal Med*, 2014; 27: 1610-1612.
- (10) Duval a, D.G. Markhorst bc, van Vught AJ. *High frequency oscillatory ventilation in children: an overview*. *Respir. Med. CME*, 2009; 2: 155-161.
- (11) Sud S, Sud M, Friedrich JO et al. *High-frequency ventilation versus conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev*; 2: CD004085.

Ernia diaframmatica congenita: compromissione toraco-polmonare e diagnosi genetica

Congenital diaphragmatic hernia: thoraco-pulmonary impairment and genetic diagnosis

Giuliana Ferrante¹, Alessia Sallì¹, Giovanni Corsello¹, Stefania La Grutta²

¹ *Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno-Infantile “G. D’Alessandro”, Università degli Studi di Palermo.* ² *Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare “A. Monroy”, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo*

Corrispondenza: Giuliana Ferrante email: giuliana.ferrante@unipa.it

Riassunto L'ernia diaframmatica congenita (EDC) è una malformazione caratterizzata da un difetto di formazione del diaframma che rimane incompleto, determinando un diverso grado di risalita degli organi addominali nel torace durante la vita fetale. La sopravvivenza è condizionata principalmente dalla compromissione del parenchima polmonare che causa un mancato sviluppo alveolare e vascolare con conseguenti ipoplasia e ipertensione polmonare. L'aumentata sopravvivenza alla nascita dei neonati con EDC ha comportato un parallelo aumento della morbilità respiratoria a lungo termine. In oltre il 70% dei casi l'evento patogenetico dell'EDC è sconosciuto; tuttavia è sempre più evidente il ruolo dei fattori genetici.

Il caso clinico presentato dimostra l'esistenza di fenotipi peculiari di EDC in cui il *follow-up* multidisciplinare ha consentito di gestire la complessità anatomico-clinica e le morbidità associate.

Parole chiave: ernia diaframmatica congenita, genetica, morbilità respiratoria, *follow-up*

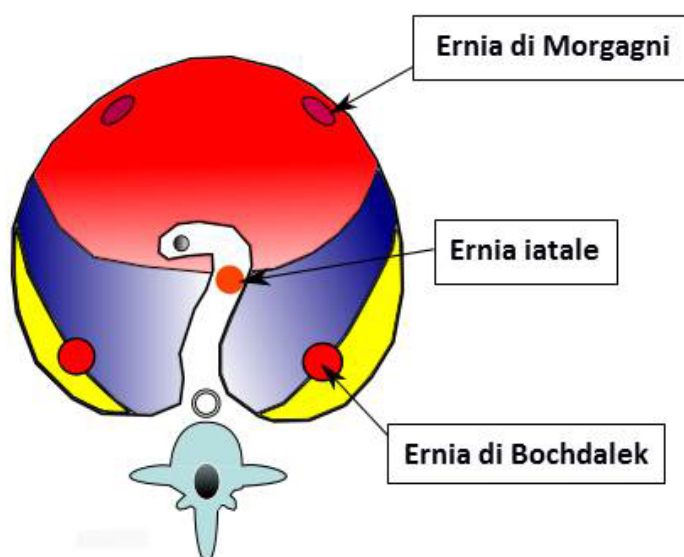
Key words: congenital diaphragmatic hernia, genetics, respiratory morbidity, follow-up

INTRODUZIONE

L'ernia diaframmatica congenita (EDC) è una malformazione (incidenza: 1 su 3000 nati vivi; numero Orpha ORPHA2140) caratterizzata da un difetto di formazione del diaframma, che rimane incompleto determinando un diverso grado di risalita degli organi addominali (intestino, milza, fegato e stomaco) in torace durante la vita fetale.

Le ernie posterolaterali (ernie di Bochdalek) sono riscontrate in oltre il 95% dei casi e sono localizzate generalmente a sinistra; le ernie anteriori retrosternali o parasternali (ernie di Morgagni) sono assai più rare (circa il 2% dei casi) (Figura 1). Il difetto, verosimilmente conseguente ad una mancata fusione delle pliche pleuro-peritoneali con il setto trasverso, può essere isolato o può associarsi, nel 40% dei casi, ad altre anomalie congenite, più frequentemente cardiopatie, riscontrate in circa il 20% dei neonati affetti (1). L'EDC si associa ad elevata mortalità. Ad oggi, nonostante i consistenti progressi nella gestione medica e chirurgica della malattia, la sopravvivenza è pari al 60-70% dei casi ed è condizionata in massima parte dalla compromissione del parenchima polmonare che si realizza durante la vita intrauterina.

Fig. 1. *Ernia diaframmatica congenita*



Tale compromissione, derivante dall'erniazione dei visceri addominali in cavità toracica, comporta un mancato sviluppo alveolare e vascolare del polmone, con conseguenti ipoplasia e ipertensione polmonare. L'aumentata sopravvivenza alla nascita dei neonati con EDC ha comportato un parallelo aumento della morbilità con sequele polmonari a lungo termine che si ritiene dipendano dall'ipoplasia e dal grado del danno polmonare (2).

CASO CLINICO

G, 8 anni, giunge al nostro ambulatorio di terzo livello di Pneumoallergologia Pediatrica con diagnosi di asma dall'età di 5 anni. L'approfondimento diagnostico è motivato dalla storia personale positiva nell'ultimo anno per tre episodi acuti di asma di grado moderato ed uno grave con accesso al pronto soccorso.

L'anamnesi familiare rivela che un fratello è affetto da eczema atopico. G. è nato da genitori non consanguinei con parto cesareo al termine di una gravidanza normodecorsa.

All'anamnesi patologica remota emerge un quadro piuttosto complesso, legato principalmente al riscontro alla nascita di ernia diaframmatica sinistra, trattata chirurgicamente in prima giornata di vita e che ha richiesto supporto con ventilazione meccanica e ricovero in terapia intensiva neonatale nei primi due mesi di vita. Il piccolo è stato sottoposto a nuovo intervento per recidiva dell'ernia all'età di 3 anni e, a distanza di pochi mesi, a resezione ileale in seguito ad occlusione intestinale da sindrome aderenziale post-chirurgica. Dai due mesi di vita G. è affetto da dermatite, trattata al bisogno con creme emollienti e antistaminico sistemico. La madre riferisce la diagnosi di bronchiolite a dodici mesi di vita e, da allora, la comparsa di respiro sibilante in concomitanza di episodi infettivi acuti a carico delle vie respiratorie. All'età di cinque anni viene posta diagnosi di asma, trattata esclusivamente con terapia al bisogno in occasione delle riacutizzazioni. Il piccolo presenta anche difficoltà respiratoria durante sforzo, motivo per cui non pratica alcuna attività fisica. All'esame obiettivo G. mostra condizioni generali discrete, un peso di 30 kg (85° percentile) ed una statura di 134 cm (85° percentile); all'ispezione si riscontrano *pectus excavatum* e xerodermia diffusa prevalentemente all'addome e agli arti inferiori (punteggio SCORAD: 25); all'auscultazione del torace si riscontra eupnea con sibili espiratori diffusi su entrambi i campi polmonari. La spirometria mostra un volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV₁) pari al 66% del predetto ed un test di broncoreversibilità positivo (+18%) dopo somministrazione di 400 µg di salbutamolo; i prick test per aeroallergeni non evidenziano la presenza di sensibilizzazione allergica ed il livello di ossido nitrico orale (FeNO) risulta pari a 12 ppb. Viene avviata una terapia di fondo con steroide inalatorio ad alto dosaggio (fluticasone proprionato, 500 µg/die) e broncodilatatore a lunga durata di azione (salmeterolo xinafoato, 100 µg/die) e viene contestualmente programmato un test di diffusione per il monossido di carbonio, che mostra una lieve riduzione del transfer gassoso (TL_{CO} pari al 62% del predetto). Contestualmente si consiglia una valutazione chirurgica specialistica per la correzione del *pectus excavatum*. In considerazione della malformazione toracica e dell'anamnesi positiva per EDC, il piccolo esegue una tomografia computerizzata del torace con tecnica elicoidale multistrato che non evidenzia note patologiche, eccetto l'anomalia del piano sterno-costale con angolatura del tratto distale del corpo dello sterno verso la colonna vertebrale, come da *pectus excavatum*. G. viene inoltre sottoposto a consulenza genetica e ad indagine *array-CGH* con riscontro di delezione parziale del braccio corto del cromosoma X di origine materna (Xp22.31), che si estende per circa 1.5Mb e contenente geni codificanti. La successiva consulenza specialistica dermatologica pone la diagnosi di "ittiosi X-linked".

Alla visita di controllo presso il nostro ambulatorio, dopo quattro mesi, la spirometria mostra un FEV₁ pari al 51% del predetto ed un test di broncoreversibilità positivo (+29%), mentre il livello di FeNO risulta pari a 14 ppb. Inoltre, il test di diffusione evidenzia un'ulteriore riduzione del TL_{CO} (53% del predetto).

In considerazione del peggioramento clinico e funzionale viene aumentato il dosaggio del-

Tab. 1. Cause di EDC (modificata da Slavotinek AM, Eur J Med Genet. 2014;57:418-23)

CAUSE	FREQUENZA
Fattori ambientali	Rara
Aberrazioni cromosomiche	6.3%
Mutazioni di un singolo gene	10%
Sconosciute	> 70%

lo steroide inalatorio (terapia di fondo: 1000 mcg/die di fluticasone proprionato e 100 mcg/die salmeterolo xinafoato).

A distanza di un mese, G. riferisce un miglioramento significativo dei sintomi respiratori e maggiore tolleranza allo sforzo fisico; la spirometria mostra un FEV₁ pari al 69% del predetto ed un test di broncoreversibilità negativo, mentre il livello di FeNO risulta pari a 6 ppb.

Consigliamo pertanto di proseguire la terapia inalatoria già intrapresa e programmiamo un nuovo controllo a cadenza mensile.

DISCUSSIONE

Non è ancora definito, ad oggi, l'evento patogenetico che sottende all'EDC ed in oltre il 70% dei casi esso rimane sconosciuto. Fattori ambientali e nutrizionali (terapie a base di allopurinolo, micofenolato o litio durante la gravidanza e deficienza materna di vitamina A) sono stati raramente descritti in letteratura, mentre è sempre più evidente il ruolo dei fattori genetici nell'eziopatogenesi della malattia (Tabella 1) (3).

Il più recente studio sull'epidemiologia di tale malformazione riporta infatti un'associazione con anomalie genetiche nel 10.4% dei casi (4). Aneuploidie cromosomiche complete o in mosaico, delezioni/duplicazioni e riarrangiamenti cromosomici complessi identificabili mediante esame del cariotipo sono presenti nel 10-35% dei casi e si verificano più frequentemente nelle forme di EDC non isolata diagnosticata in epoca prenatale. Un ulteriore 3.5-13% dei casi senza anomalie del cariotipo presenta microdelezioni o microduplicazioni identificabili dall'analisi *microarray* (*Array - Comparative Genomic Hybridization o Array-CGH*), che offre una risoluzione superiore rispetto al cariotipo standard (1). Nel caso clinico presentato viene descritto il riscontro di una delezione parziale del braccio corto del cromosoma X (Xp22.31), aneuploidia correlata ad un fenotipo caratterizzato da anomalie cutanee e ritardo mentale. In letteratura sono descritti quattro casi di pazienti con EDC affetti dalla sindrome MLS (*Mycrophthalmia with Linear Skin defects*), una rara sindrome genetica X-linked dominante (OMIM 309801) causata più frequentemente da delezioni terminali a carico del braccio corto del cromosoma X che coinvolgono il gene *HCCS* (*Holocytochrome C Synthase gene*) (5-8). Studi su modelli animali suggeriscono che tale gene svolge un ruolo importante nella proliferazione delle cellule *in vivo* (9). Secondo le ipotesi più recenti sembra quindi che una ridotta quantità di tessuto nelle facce rostrale e laterale della piega pleuro-peritoneale (che contiene il tessuto precursore del diaframma) causi l'EDC posterolaterale riscontrabile nei pazienti con delezioni Xp terminali (10). La sindrome MLS, letale nel sesso maschile, è caratterizzata da anomalie oculari (microftalmia, cisti orbitali ed opacità corneale) e displasia cutanea lineare del collo, del viso e del mento. È stata individuata in meno di 50 pazienti. Altri segni clinici sono l'agenesia del corpo calloso, la sclerocornea, le anomalie corioretiniche, l'idrocefalo, l'epilessia, il ritardo mentale e la distrofia ungueale (11). In uno solo dei casi descritti non è stato documentato il coinvolgimento del gene *HCCS*, è plausibile pertanto che delezioni di altri geni sul braccio corto del cromosoma X possano contribuire all'aumentato rischio di EDC in pazienti con delezioni terminali Xp (11).

L'aumentata sopravvivenza alla nascita dei neonati con EDC ha comportato un parallelo aumento della morbilità a lungo termine.

L'*American Academy of Pediatrics* ha pubblicato le linee guida per la gestione ed il *follow-up* dei pazienti operati per EDC alla nascita (12). Questi soggetti presentano infatti un'elevata incidenza di sequele nel medio e lungo termine, che possono interessare diversi organi e apparati. In particolare, la patologia respiratoria è quella più frequente ed invalidante. Diversi stu-

di hanno valutato la morbidità respiratoria a lungo termine (Tabella 2), documentando in genere un pieno recupero dei volumi polmonari, giustificato dall'espansione più che dall'incrementato numero degli alveoli, come suggerito dalla riduzione dei flussi e dalla scarsa risposta al broncodilatatore che questi pazienti generalmente presentano (13). Inoltre, studi che valutano la capacità di diffusione del polmone per il CO riportano valori normali rispetto ai soggetti sani (14). Nel paziente descritto, tuttavia, si osserva una significativa compromissione dei parametri funzionali, sia per la grave broncoostruzione, con marcata broncoreversibilità, sia per la ridotta capacità di diffusione. La malformazione scheletrica, peraltro, può in parte contribuire all'effetto meccanico di ridotta espansione della gabbia toracica.

Tab. 2. EDC: sequele respiratorie a lungo termine (modificata da Kotecha S, et al. Eur Respir J. 2012;39:820-829)

SEQUELE RESPIRATORIE	OUTCOME
Scoliosi	8%
Pectus excavatum	4-21%
TLC (valore medio)	89-101% pred
FEV ₁ (valore medio)	79-90% pred
Respiro sibilante	17-37%

TLC: total lung capacity; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s

CONCLUSIONI

Il caso di G. sottolinea che in alcuni pazienti la funzione respiratoria può essere compromessa come risultato dell'insulto prenatale e post-natale (danno secondario alla ventilazione meccanica), dimostrando l'esistenza di fenotipi peculiari di EDC in cui la complessità anatomo-clinica richiede un *follow-up* a lungo termine da parte di un *team* multidisciplinare, con l'obiettivo di gestire le morbidità associate.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Wynn J, Yu L, Chung WK. *Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia*. Semin Fetal Neonatal Med. 2014; 19:324-330.
- (2) Kotecha S, Barbato A, Bush A, et al. *Congenital diaphragmatic hernia*. Eur Respir J. 2012;39:820-829
- (3) Slavotinek AM. *The genetics of common disorders- Congenital diaphragmatic hernia*. Eur J Med Genet. 2014; 57: 418-4. 23.
- (4) McGivern MR, Best KE, Rankin J, et al. *Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015; 100: F137-F144.
- (5) Allanson J, Richter S. *Linear skin defects and congenital micro-ptalmia: a new syndrome at Xp 22.2*. J Med Genet. 1991; 28: 143-144.
- (6) Plaja A, Vendrell T, Sarret E, et al. *Terminal deletion of Xp in a dysmorphic anencephalic fetus*. Prenat Diagn 1994; 14: 410-412.
- (7) Nowaczyk MJ, Ramsay JA, Mohide P, et al. *Multiple congenital anomalies in a fetus with 45,X/46,X,r(X)(p11.22q12) mosaicism*. Am J Med Genet. 1998; 77: 306-309
- (8) Pober BR, Lin A, Russell M, et al. *Infants with Bochdalek diaphragmatic hernia: sibling precurrence and monozygotic twin discordance in a hospital-based malformation surveillance program*. Am J Med Genet Part A. 2005; 138A: 81-88.
- (9) Drenckhahn JD, Schwarz QP, Gray S, et al. *Compensatory growth of healthy cardiac cells in the presence of diseased cells restores tissue homeostasis during heart development*. Dev Cell. 2008;15:521-533
- (10) Ackerman KG, Greer JJ. *Development of the diaphragm and genetic mouse models of diaphragmatic defects*. Am J Med Genet Part C. 2007;145C:109-116.
- (11) Qidwai K, Pearson DM, Simpson Patel G, et al. *Deletions of Xp provide evidence for the role of Holo-cytochrome C-Type Synthase (HCCS) in congenital diaphragmatic hernia*. Am J Med Genet A. 2010; 152A:.1588-1590.
- (12) American Academy of Pediatrics Section on Surgery, American Academy of Pediatrics Committee on fetus and newborn, Lally KP, et al. *Postdischarge follow-up of infants with in congenital diaphragmatic hernia*. Pediatrics. 2008;.121:.627-632.
- (13) Trachsel D, Selvadurai H, Bohn D, et al. *Long-term pulmonary morbidity in survivors of in congenital diaphragmatic hernia*. Pediatr Pulmunol. 2005; 39: 433-439.
- (14) Peetsold MG, Heij HA, Nagelkerke AF, et al. *Pulmonary function and exercise capacity in survivors of in congenital diaphragmatic hernia*. Eur Respir J. 2009;.34: 1140-1147.

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

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

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

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

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

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

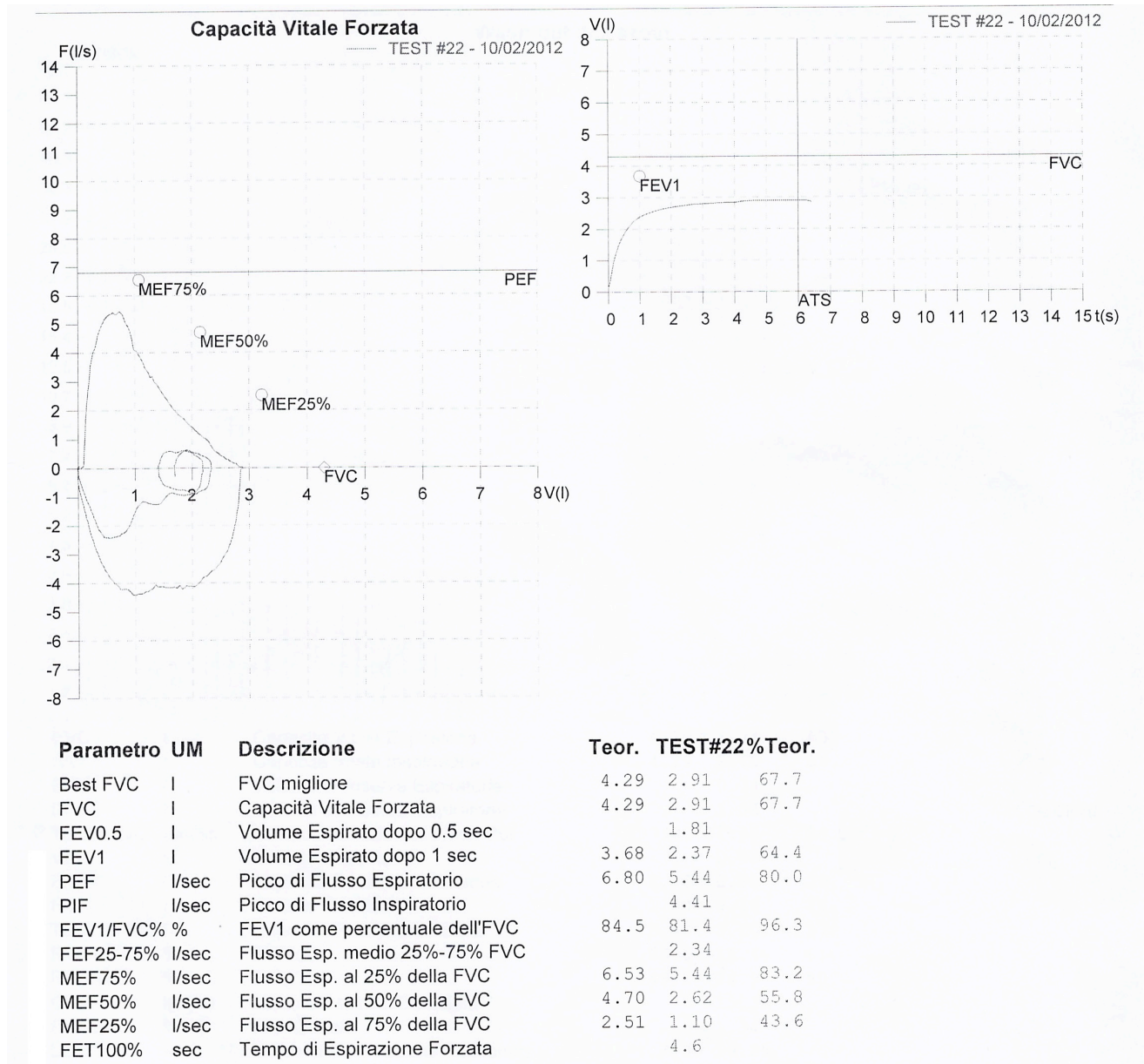
Parole chiave: deficit ventilatorio restrittivo, prove di funzionalità respiratoria

Key words: restrictive pulmonary disease, respiratory function tests

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

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

Fig. 1.



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

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

Granulomatosi di Wegener ad esordio polmonare

Pulmonary onset of Wegener's granulomatosis

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

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

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

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

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

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

CASO CLINICO

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

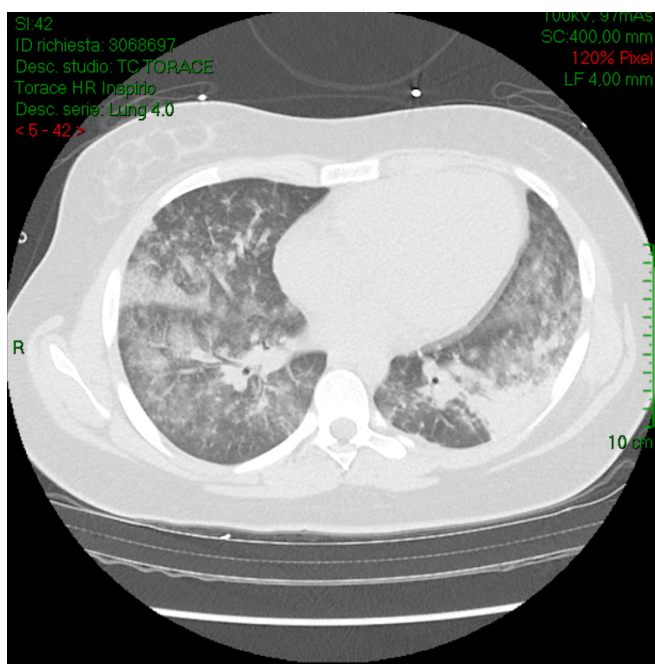
Aveva eseguito le vaccinazioni di legge, non venivano riferite allergie o altre patologie degne di nota neanche all'anamnesi familiare e l'accrescimento era stato regolare.

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

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

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

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



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

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

DISCUSSIONE

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

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

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

Pressure) con necessità continua di sedazione e curarizzazione.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il trattamento basato sull'associazione di ciclosporina (2 mg/kg/die) e di prednisone alla dose di 1 mg/kg/die per 4 settimane e poi scalato ad un regime a giorni alterni induce la remissione nel 97% dei pazienti pediatrici. Tale terapia si protrae per un anno circa dopo la remissione, con una riduzione della ciclosporina di 25 mg ogni 2 mesi in assenza di ricaduta, per una durata media totale di terapia citotossica di 28 mesi. A causa della tossicità significativa della ciclosporina, si stanno evolvendo nuove strategie per ridurre la dose cumulativa. Il Rituximab è un farmaco biologico costituito da un anticorpo monoclonale chimerico della classe IgG1 anti-proteina CD20, che determina deplezione B cellulare ed il cui utilizzo è stato approvato per il trattamento delle vasculiti ANCA-associate, tra cui la WG. La dose per l'induzione della remissione e per il trattamento delle ricadute severe della WG è di 375 mg/m² alla settimana per 4 settimane. Importanti effetti collaterali associati al trattamento con Rituximab includono immunosoppressione severa da deplezione B cellulare, leucoencefalopatia multifocale progressiva associata alla riattivazione del polimavirus JC, ipogammaglobulinemia, infezioni opportunistiche, neoplasie, reazioni allergiche o anafilattiche e reazioni infusionali.

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

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

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

Infiammazione orale, nasale o dei seni paranasali

Radiografia o tomografia computerizzata del torace patologica

Esame urine patologico, compresa proteinuria significativa

Riscontro biotico di infiammazione granulomatosa o GN necrotizzante pauci-immune

Stenosi sottoglottica, tracheale o endobronchiale

Positività di PR3 ANCA o c-ANCA

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

BIBLIOGRAFIA

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

Uno strano caso di wheezing persistente

A strange case of persistent wheezing

Violetta Mastrorilli¹, Anna Rita Cappiello¹, Maria Felicia Mastrototaro², Arianna Goffredo¹, Paola Passoforte¹, Mariacristina Pignatelli³, Fabio Cardinale⁴

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bari ²UOC di Pediatria, Ospedale di Taranto

³Facoltà di Medicina, Università di Bari ⁴UOC di Pediatria e Allergo-Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

Referente: Fabio Cardinale email: fabiocardinale@libero.it

Riassunto Il respiro sibilante (*wheezing*) cronico-ricorrente e poco responsivo alle terapie, specie nel bambino in età prescolare, può essere associato a patologie malformative delle vie aeree inferiori come la tracheo-broncomalacia (TBM). Frequente è l'associazione tra TBM e bronchite batterica protratta (BBP), una patologia a sua volta spesso misconosciuta ed erroneamente diagnosticata come *wheezing*. La presentazione di questo caso clinico è volta a sottolineare come una storia di *wheezing* persistente debba essere accuratamente indagata da un punto di vista anamnestico, clinico e strumentale e come spesso solo la fibrobroncoscopia consenta di formulare una corretta diagnosi.

Parole chiave: tracheomalacia, bronchite batterica protratta, *wheezing*, tosse cronica

Key words: tracheomalacia, protracted bacterial bronchitis, wheezing, chronic cough

CASO CLINICO

D. è un lattante secondogenito di 3 mesi, nato a termine da genitori non consanguinei e da parto eutocico, di peso adeguato per l'età gestazionale, giunto alla nostra attenzione per *wheezing* e tosse persistente. Nell'anamnesi familiare non venivano messe in evidenza patologie di rilievo nel gentilizio. Il paziente è stato trasferito presso la nostra Unità Operativa dopo essere stato ricoverato per circa 20 giorni in un presidio ospedaliero loco-regionale a causa di una bronchiolite poco responsiva alla terapia. Durante il precedente ricovero era stato sottoposto a esami ematochimici di routine, accertamenti microbiologici [comprensivi di sierologia per *Chlamydia pneumoniae* e tampone per virus respiratorio sinciziale (VRS)], radiografia ed ecografia del torace, nonché valutazione cardiologica ed elettrocardiografica, che non avevano messo in evidenza elementi di rilievo. Avviata terapia con salbutamolo e soluzione ipertonica al 3% con nebulizzatore, il quadro clinico-obiettivo del piccolo non aveva fatto registrare significative variazioni. D. veniva pertanto trasferito presso il nostro Ospedale per ulteriori accertamenti.

All'ingresso nel nostro reparto, il piccolo appariva in condizioni generali discrete, apirettico, lievemente tachipnoico, con una frequenza respiratoria di 45 atti/min e una frequenza cardiaca di 100 battiti/min.

All'ispezione il piccolo presentava modesti rientramenti respiratori, al giugulo e infracostali, mentre alla auscultazione del torace si apprezzavano ronchi e rantoli a grosse e medie bolle con qualche gemito su tutto l'ambito polmonare.

Si decideva quindi di sottoporre D. ad ulteriori indagini ematochimiche (tra cui immunoglobuline e linfocitogramma), strumentali (test del sudore) e microbiologiche (tra cui ricerca di *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Bordetella pertussis* su tampone faringeo e mediante sierologia), risultate tutte nella norma. Da una revisione anamnestica emergeva comunque una storia di rumore respiratorio persistente, esordito sin dalle prime epoche di vita, descritto dal genitore come sia in sia espiratorio e più simile a ingombro catarrale che a respiro sibilante.

Pertanto, nell'ipotesi di una patologia da archi vascolari anomali, il piccolo D. effettuava una radiografia esofago-stomaco con pasto baritato, risultata nella norma.

A questo punto si programmava l'esecuzione di una fibrobroncoscopia con studio del lavaggio bronco alveolare (BAL). Tale indagine metteva in evidenza la presenza di una trachea malacica con restringimento del lume tracheale di circa il 75% durante l'espiazione. L'esame dimostrava anche una mucosa bronchiale diffusamente iperemica, ricoperta di abbondanti secrezioni. Il BAL per studio microbiologico e citologico dimostrava una spiccata neutrofilia (13,5%) con positività dell'esame colturale per *Haemophilus influenzae* non tipizzabile (carica batterica 300.000 cfu/ml) e della ricerca del VRS in PCR (*Polymerase Chain Reaction*).

Veniva quindi formulata la diagnosi di "bronchite batterica protratta (BBP) in lattante con tracheomalacia". Il paziente è stato sottoposto a un ciclo di terapia antibiotica con amoxicillina-acido clavulanico (50 mg/kg/die) per due settimane, al termine del quale la sintomatologia riferita, in particolare il rumore respiratorio, appariva significativamente migliorata.

DISCUSSIONE

La trachebroncomalacia (TBM) costituisce la più comune delle patologie congenite della trachea e rappresenta una condizione caratterizzata da una abnorme collassabilità della trachea, più evidente durante la fase espiratoria e dopo colpi di tosse, tale da ridurre il lume di oltre il 50% (1-3). La prevalenza è di circa di 1:1500-2500 nati e si stima possa essere presente nel 15-30% dei bambini di età inferiore a 3 anni sottoposti a fibroncoscopia per sintomi respiratori cronici (4). Nella maggior parte delle casistiche la TBM è legata ad anomalie congenite degli anelli tracheali tali da comportare una riduzione del rapporto tra tessuto cartilagineo e tessuto muscolare. In genere si distinguono nell'ambito della TBM forme primarie (più spesso congenite) e forme secondarie (a loro volta congenite o acquisite).

La TBM **primaria** è caratterizzata da una diffusa immaturità degli anelli cartilaginei che comporta una abnorme cedevolezza dell'intera struttura tracheale (1-3). Una sua variante è rappresentata dal collasso iperdinamico delle vie aeree, caratterizzato da una invaginazione della *pars membranacea* della trachea durante l'espiazione. La sintomatologia della TBM è molto variegata e può caratterizzarsi con *stridore/wheezing*, prolungamento della fase espiratoria, tosse cronica (solitamente di timbro abbaiante, descritta come "*barking*" o "a foca"), dispnea, crisi di soffocamento e/o di cianosi, apnee ed infezioni respiratorie, queste ultime frutto di una alterata *clearance* muco-ciliare. I sintomi sono spesso esacerbati dallo sforzo fisico, dai pasti, dal pianto o da flogosi virali intercorrenti. La diagnosi viene posta in genere attraverso la fibroscopia, ancora oggi ritenuta il "*gold standard*" diagnostico, sebbene la tomografia computerizzata (TAC) dinamica possa costituire una valida alternativa. La prognosi è spesso favorevole nei primi due anni di vita, grazie ad un progressivo aumento della rigidità tracheale, e solitamente, il trattamento è conservativo [fisioterapia respiratoria e prevenzione del reflusso gastroesofageo (RGE), spesso associato, e delle infezioni]. Nelle forme severe, associate a sintomi cronici o minacciosi per la vita (ad es., apnee), può talvolta rendersi necessario un approccio chirurgico (per esempio con aortopessi, posizionamento di *stents* endoluminali di silicone o tracheoplastica).

La TBM **secondaria** è legata alla presenza di una zona di malacia della parete tracheale, causata da anomalie delle strutture mediastiniche (solitamente compressioni *ab-estrinseci* da parte di *ring* o *slings* vascolari, masse o malformazioni esofagee), intubazione prolungata, infiammazione cronica delle vie aeree (ad es., fibrosi cistica, discinesia ciliare primaria, RGE o policondrite recidivante) (1-3). Sono note anche forme sindromiche, associate ad esempio a sindrome di Down, Mounier-Kuhn o Ehlers-Danlos.

La sintomatologia è la stessa delle forme primitive e, anche in questo caso, la diagnosi è in prima istanza endoscopica, anche se l'*imaging* (angio-TAC o angio-risonanza magnetica) può aiutare nella definizione eziologica. Il trattamento delle forme secondarie è più spesso chirurgico e prevede la rimozione della causa di compressione.

Altri criteri classificativi per la TBM sono la gravità del collasso (lieve, con lume ridotto del 50-70%; moderata, con riduzione del 70-90%; grave, con riduzione dello spazio >90%), la sede

(prossimale o distale, segmentale o diffusa), e la morfologia (in inspirazione, definita a “*fish mouth*”, durante l’espiazione, definita “a luna crescente”, e circonferenziale) (2).

Negli ultimi anni è stata dimostrata nel bambino l’associazione tra TBM e bronchite batterica protratta (BBP), quest’ultima ritenuta una delle cause più frequenti di tosse cronica nella popolazione pediatrica.

La BBP rappresenta una entità clinica di relativamente recente individuazione nosografica caratterizzata da una flogosi delle vie aeree di conduttanza a decorso subacuto. Essa viene definita da: 1) tosse cronica (durata >4 settimane) ad impronta produttiva; 2) assenza di “*specific pointers*” suggestivi di una causa alternativa di tosse; 3) risoluzione della tosse dopo adeguata terapia antibiotica (5). L’esordio avviene più frequentemente in età prescolare, specie in bambini di età <2 anni, sebbene possa interessare pazienti di ogni età.

L’anamnesi dei pazienti con BBP nelle fasi iniziali può essere molto simile a quella dei pazienti con *wheezing* ed è caratterizzata da tosse (che però a differenza dell’asma è esclusivamente catarrale), rumore respiratorio (che a differenza del *wheezing* è sia in- sia espiratorio) e dispnea da sforzo, spesso esacerbati (come nell’asma) da infezioni respiratorie intercorrenti, ma non responsivi alle comuni terapie per l’asma (5). Tipico è il rumore respiratorio persistente, da ingombro di secrezioni mucose nelle vie aeree, descritto, dagli autori che per primi hanno definito nosograficamente questa patologia, come “*rattle*” (5, 6). L’esame obiettivo toracico è solitamente negativo o consente di reperire al massimo rumori umidi grossolani.

La diagnosi di BBP nella maggior parte dei casi è clinica e si basa sui criteri precedentemente esposti, non richiedendo (soprattutto nelle forme di breve durata) esami strumentali di conferma. La radiografia del torace, consigliabile comunque in tutti i pazienti con sospetta BBP per escludere altre patologie, è generalmente negativa o presenta al massimo alterazioni peribronchiali e segni di iperinsufflazione polmonare (5, 6). Il “*gold standard*” diagnostico è rappresentato dalla fibro-broncoscopia, da eseguirsi in casi selezionati, che solitamente dimostra aspetti endoscopici di importante iperemia della mucosa (bronchite purulenta). Ove venga eseguita va integrata da uno studio citologico e microbiologico del BAL. Quest’ultimo nella BBP si caratterizza per una importante neutrofilia (in genere è considerata diagnostica una percentuale >6,5% delle cellule totali, ma spesso i valori sono di gran lunga superiori) e per la positività della coltura per comuni batteri respiratori quali *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catharralis* (5-8). È considerata significativa una carica batterica >10⁵ UFC/ml, anche se in alcuni studi è stato adoperato un *cut-off* di 10⁴ UFC/ml (7,8). Per quanto detto sopra, comunque, la diagnosi di BBP, specie nei casi in cui non viene attuata una fibrobroncoscopia, può essere formulata solo *ex-post*, dopo aver ottenuto un miglioramento dei sintomi con un ciclo antibiotico appropriato.

Riguardo all’associazione tra BBP e TBM, già nello studio di Marchant e coll., svolto su una casistica di bambini con tosse cronica a impronta produttiva aventi la BBP come eziologia più frequente, veniva evidenziato come la TBM costituisse la patologia secondaria più frequente, essendo riscontrata nel 33% dei pazienti indagati (7).

Più recentemente De Baets *et al.* hanno dimostrato, in un gruppo di 124 bambini con sintomi respiratori cronici (tosse produttiva e *wheezing*) refrattari alla comune terapia per asma, la presenza di una patologia malformativa delle vie aeree centrali nel 46% dei pazienti studiati (di cui la maggioranza con TBM o laringomalacia) e in due terzi di questi la presenza di una infiammazione della mucosa delle vie aeree con coltura su BAL positiva (9). Kompore *et al.*, in uno studio retrospettivo su 70 bambini con sintomi di tosse protratta, *wheezing* e/o rumore respiratorio e coltura su BAL positiva, dimostravano che il 74% di questi pazienti presentava una TBM associata (10). Nel *follow-up* veniva anche dimostrato un netto miglioramento dei sintomi dopo terapia antibiotica prolungata.

Per quanto suddetto, la BBP può spesso essere confusa con un’asma scarsamente controllata e i rapporti tra le due patologie restano ancora da definire.

Nello studio retrospettivo di Donnelly *et al.*, ad esempio, il 31% dei pazienti con diagnosi di BBP presentavano al follow-up anche una diagnosi di *wheezing* (11). È stato dimostrato, infatti, che i pazienti con asma presentano un’alterata *clearance* muco-ciliare e una precoce

colonizzazione da comuni patogeni respiratori, causata probabilmente da un'alterata risposta immunitaria verso agenti virali o batterici, il che potrebbe predisporre alla BBP (12-14). D'altro canto la colonizzazione da parte dei patogeni responsabili della BBP è verosimile possa contribuire allo sviluppo di *wheezing* facilmente confondibile con un'asma.

I meccanismi patogenetici alla base della BBP sono comunque solo in parte conosciuti e la colonizzazione bronchiale batterica è probabile venga favorita da un gruppo di condizioni eterogenee tra cui fattori anatomici (come appunto la TBM), malattie neuromuscolari, tappi di muco (come nell'asma) e la capacità dei batteri di produrre "biofilm", che consentirebbe loro di permanere a lungo nel sito di infezione (5, 6).

È plausibile che infezioni virali delle basse vie aeree, possano causare una disfunzione transitoria dell'immunità innata, tale da predisporre a infezioni endobronchiali batteriche e di altro tipo. Chang e collaboratori, hanno dimostrato ad esempio che la colonizzazione batterica delle vie aeree inferiori nei bambini con "*wet cough*" è associata a infiammazione neutrofila e ridotta espressione del *Toll-like receptor-4* e delle gene della preprotachinina (TAC1), che codifica per la sostanza P, una proteina con funzione defensina – simile (15). Pubblicazioni recenti indicano anche un possibile ruolo per patogeni virali come gli Adenovirus (16).

In alcuni casi il danno delle vie aeree da infezione batterica persistente, associato all'indebolimento dei normali meccanismi di difesa polmonare, potrebbe favorire l'insorgenza di bronchiectasie (5, 6). Infatti, secondo le opinioni degli esperti che hanno descritto per primi la BBP, essa, ove non adeguatamente riconosciuta e trattata, può condurre a una malattia polmonare cronica suppurativa e, in ultima analisi, allo sviluppo di una patologia bronchiectasica (5, 6, 11). Riguardo alla terapia, Chang e collaboratori hanno dimostrato che nella BBP un ciclo di terapia con amoxicillina protetta per due settimane è superiore rispetto al placebo nel determinare la remissione dei sintomi clinici (17).

Le recidive sono comunque frequenti e, pertanto, alcuni autori consigliano di protrarre il trattamento fino a 6-8 settimane (6, 11).

Il caso di D., quindi, pone l'accento sulla necessità di un'attenta indagine clinico-anamnestica e dello svolgimento di un corretto iter diagnostico-strumentale finalizzato ad escludere la presenza di altre patologie confondenti "*asthma-like*" in tutti i casi di *wheezing* prescolare poco responsivo alle terapie.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Tan JZ, Ditchfield M, Freezer N. *Tracheobronchomalacia in children: review of diagnosis and definition*. *Pediatr Radiol* 2012;42: 906-915.
- (2) Choo EM, Seaman JC, Musani AI. *Tracheomalacia/Tracheobronchomalacia and hyperdynamic airway collapse*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013; 33: 23-34.
- (3) Ridge CA, O'Donnell CR, Lee EY, et al. *Tracheobronchomalacia: current concepts and controversies*. *J Thorac Imaging* 2011; 26: 278-289.
- (4) Boogaard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MW et al. *Tracheomalacia and bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics*. *Chest* 2005; 128: 3391-3397.
- (5) Chang AB, Redding GJ, Everard ML. *Chronic wet cough: protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis*. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 519-5233.
- (6) Craven V, Everard ML. *Protracted bacterial bronchitis: reinventing an old disease*. *Arch Dis Child* 2013; 98: 72-76.
- (7) Marchant JM, Masters B, Taylor SM, et al. *Evaluation and outcome of young children with chronic cough*. *Chest* 2006; 129: 1132-1141.
- (8) Zgherea D, Pagala S, Mendiratta M, et al. *Bronchoscopic findings in children with chronic wet cough*. *Pediatrics* 2012;129:e364-369.
- (9) De Baets F, De Schutter I, Aarts C, et al. *Malacia, inflammation and bronchoalveolar lavage culture in children with persistent respiratory symptoms*. *Eur Respir J* 2012; 39: 392-395.
- (10) Kompore M, Weinberger M. *Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia*. *J Pediatr* 2012; 160: 88-92.
- (11) Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. *Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis*. *Thorax* 2007; 62: 80-84.
- (12) Thomas B, Rutman A, Hirst RA, et al. *Ciliary dysfunction and ultrastructural abnormalities are features of severe asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 722-729.
- (13) Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. *Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates*. *N Engl J Med* 2007; 357: 1487-1495.
- (14) Juhn YI. *Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): is asthma more than a chronic airway disease?* *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 247-257.
- (15) Grissell T, Chang AB, Gibson PG. *Impaired toll-like receptor 4 and substance P gene expression is linked to airway bacterial colonisation in children*. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 380-385.
- (16) Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST et al. *Prospective characterization of protracted bacterial bronchitis in children*. *Chest* 2014; 145: 1271-1278.
- (17) Marchant J, Masters IB, Champion A, et al. *Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough*. *Thorax* 2012; 67: 689-693.

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

Congenital pulmonary cystic adenomatoid malformation (CCAM). Case report

Marta Odoni¹, Maurizio Cheli², Lucia Migliazza², Daniela Messina¹, Camillo Lovati¹, Angelo Colombo¹, Ahmad Kantar¹

¹UO Neonatologia e Pediatria, Policlinico San Pietro, Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Ponte San Pietro (BG)

²USC Chirurgia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXII, Bergamo

Referente: Marta Odoni [email: odomarta@yahoo.it](mailto:odomarta@yahoo.it)

Riassunto La malformazione adenomatoide-cistica congenita del polmone è una malformazione caratterizzata da un alterato sviluppo dei bronchioli terminali. L'incidenza stimata è pari ad 1:25.000-1:35.000 nati vivi e non vi è differenza significativa tra i due sessi. Nel 50% dei casi la diagnosi avviene in utero; l'ecografia fetale definisce la storia della malformazione e la prognosi neonatale. L'esordio clinico della patologia è variabile; alla nascita alcune forme sono asintomatiche, mentre altre possono manifestarsi con distress respiratorio. La radiografia del torace alla nascita non consente la diagnosi certa, ma individua segni indiretti della malformazione ed indica la presenza di lesioni a grosse bolle; la diagnosi definitiva post natale si effettua con la tomografia computerizzata polmonare.

La terapia è chirurgica, possibilmente entro l'anno di vita.

Parole chiave: malformazione adenomatoide-cistica congenita del polmone, malformazione adenomatoide-cistica fetale, chirurgia polmonare

Key words: congenital cystic adenomatoid malformation of the lung, fetal cystic adenomatoid malformation, lung surgery

INTRODUZIONE

La malformazione adenomatoide-cistica congenita (CCAM) è una delle più comuni anomalie polmonari congenite. La presentazione clinica è molto variabile, da una grave dispnea alla nascita a modesti sintomi da ostruzione delle vie aeree in bambini più grandi.

CASE REPORT

S.S. è una bambina di origine marocchina, primogenita, nata da parto eutocico alla 40^a settimana di gestazione da genitori non consanguinei. All'ecografia prenatale a 29 settimane di gestazione era stata segnalata la presenza di una CCAM a livello del lobo inferiore di destra, senza sbandieramento del mediastino. Al controllo ecografico alla 35^a settimana apparente regressione della formazione cistica.

Alla nascita si è assistito ad un buon adattamento alla vita extrauterina ed il peso e la lunghezza erano adeguati all'età gestazionale.

Posta in termoculla con monitoraggio dei parametri cardio-respiratori la bambina ha presentato a circa 30 minuti di vita un distress respiratorio. È stata quindi iniziata ossigeno-terapia in culla, con miglioramento dei parametri cardio-respiratori. La radiografia del torace ha mostrato la presenza di opacità di significato alveolari a livello del lobo polmonare inferiore di destra, quadro compatibile con la diagnosi prenatale di CCAM (Figura1). A seguito del miglioramento del quadro respiratorio, in terza giornata di vita è stata sospesa l'ossigeno-terapia, senza ulteriori problemi.

Fig. 1 Rx torace: opacità di significato alveolare più evidenti al lobo inferiore dx; accentuazione dei vasi polmonari che hanno aspetto mal definito

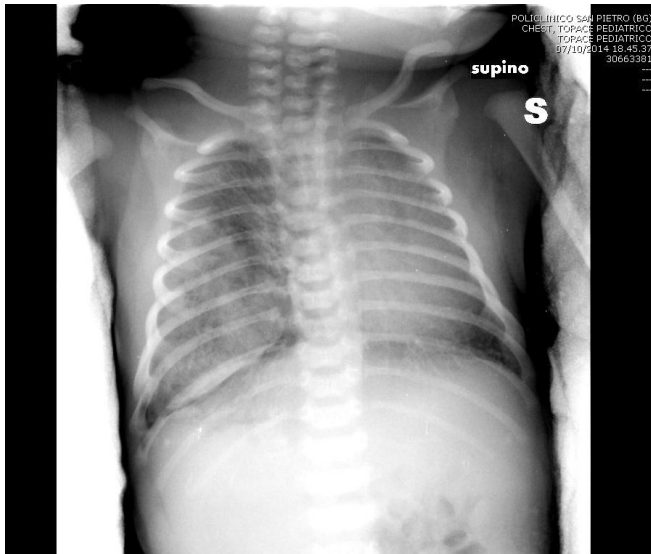


Fig. 2 TC torace: malformazione adenomatoide-cistica polmonare di tipo II



Per una migliore definizione diagnostica è stata programmata tomografia computerizzata (TC) polmonare a 3 mesi di vita presso l'Ospedale Papa Giovanni XXIII, che ha permesso di porre diagnosi di CCAM di tipo III (interessato il lobo inferiore destro e forse il segmento laterale del lobo medio di destra; indenne il segmento basale posteriore destro) (Figura 2). È stato quindi programmato l'intervento chirurgico di lobectomia parziale destra presso l'U.O. di Chirurgia Pediatrica dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII da effettuarsi intorno ai 6 mesi di vita.

A 3 mesi e mezzo di vita la bambina è stata ricoverata per bronchiolite da virus respiratorio sinciziale. La radiografia del torace ha mostrato un piccolo addensamento in regione parailare superiore destra ed una parziale oblitterazione dello sfondato costo frenico omolaterale.

Durante la degenza la piccola ha effettuato ossigeno-terapia per 72 ore, terapia aerosolica con soluzione salina ipertonica al 3% e cortisonico per via orale a dosi scalari per 5 giorni, con graduale miglioramento clinico. E' stata inoltre effettuata terapia antibiotica con amoxicillina-clavulanata sospensione orale per il persistente incremento degli indici di flogosi. Dimessa dopo 6 giorni di ricovero la bambina non ha più presentato episodi infettivi respiratori.

Nell'Aprile 2015, all'età di 6 mesi e mezzo, la bambina è stata sottoposta ad intervento chirurgico di resezione del lobo polmonare medio di destra (Figura 3a). Il decorso postoperatorio è risultato regolare. Lo studio istologico ha confermato la diagnosi di CCAM di tipo 2 (Figura 3b).

CCAM: COS'È?

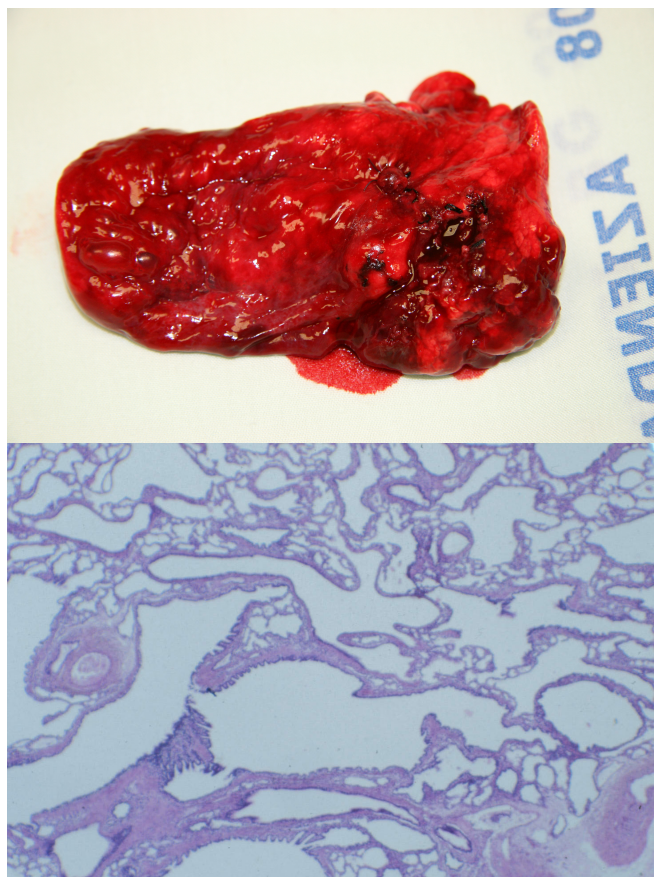
La CCAM rappresenta il 25% di tutte le malformazioni polmonari ed è caratterizzata dalla presenza di tessuto polmonare displastico

frammisto a tessuto polmonare normale, monolaterale nel 97% dei casi e solitamente unilobare (1). Può comunicare con l'albero tracheo-bronchiale ed alla nascita insufflarsi d'aria. L'incidenza stimata è pari ad 1:25.000-35.000 nati vivi e non vi è differenza significativa tra i due sessi.

Si ipotizza che la lesione sia causata da un insulto in fase embriologica (antecedente le prime 7 settimane di gestazione) con conseguente alterato sviluppo delle strutture bronchiolari terminali (2).

Sono state proposte diverse classificazioni della CCAM.

Fig. 3 Aspetto macroscopico tessuto polmonare asportato (a) ed aspetto istologico (b)



La classificazione di Stocker del 1977 (3) si basa sui reperti istopatologici (in particolare sulla grandezza della lesione) e distingue 3 tipi:

- **Tipo I (macrocistico): Una o più cisti** con diametro maggiore di 2 cm in un singolo lobo polmonare; le strutture alveolari negli spazi adiacenti o interposti tra le cisti sono relativamente normali. Questa è la forma più comune ed ha una buona prognosi.

- **Tipo II (microcistico). Multiple** piccole cisti con diametro compreso tra 1 e 10 mm. Si associa in genere ad altre anomalie (cardiache, renali o cromosomiche) ed ha prognosi peggiore.

- **Tipo III. Lesioni cistiche** non macroscopicamente visibili con aspetto di massa solida che occupa un intero lobo o più lobi, con spostamento del mediastino. Nella maggior parte dei casi la malformazione è unilaterale e coinvolge con la stessa frequenza i due polmoni.

La classificazione proposta da Adzick (4) si basa sui reperti ecografici e distingue due categorie:

- **forma con macrocisti**, con cisti di diametro maggiore di 5 millimetri (prognosi mi-

gliore; può diminuire di dimensioni sino a risolversi spontaneamente);

- **forma con microcisti**, con aspetto ecografico di massa iperecogena (prognosi peggiore; se di grandi dimensioni può causare spostamento controlaterale del mediastino ed idrope fetale).

La nuova classificazione di Stocker del 2001 (5) si basa sul sito di origine della malformazione: Tipo 0: origina dalle strutture tracheo-bronchiali; non compatibile con la vita.

Tipo I: macrocisti con una o più cisti di dimensioni superiori a 2 cm; prognosi migliore.

Tipo II: cisti di diametro inferiore al cm; più frequentemente associato ad altre anomalie.

Tipo III. massa voluminosa di aspetto solido con molteplici membrane bronchiali ed istologia simil-bronchiolare senza cartilagine; prognosi non favorevole per associazione con idrope ed ipoplasia polmonare.

Tipo IV: grande cisti delineata da cellule cuboidali di tipo prevalentemente alveolare; può esordire alla nascita o durante l'adolescenza, con pneumotorace o infezioni oppure essere riscontrato occasionale.

La CCAM ha un esordio clinico variabile. Può presentarsi sia in neonati sia in bambini più grandi con sintomi respiratori acuti (tachipnea, cianosi e distress respiratorio).

In alcune circostanze è possibile ottenere una diagnosi prenatale (1, 6-8).

All'ecografia prenatale la CCAM può apparire come lesione iperecogena, cistica o solido-cistica, a margini netti; in genere la diagnosi ecografica viene posta nel secondo trimestre di gravidanza (la crescita della malformazione avviene soprattutto tra la 20^a e la 26^a settimana con plateau tra 26 e 28 settimane).

La frequenza di morte endouterina è <3%; la maggior parte delle CCAM isolate presenta un outcome favorevole ed il 30% circa può regredire spontaneamente o non essere più visualizzabile in utero. In genere, quanto maggiore è la dimensione della lesione iniziale tanto meno probabile è la regressione della stessa. La regressione post-natale è più rara e può verificarsi sino ai 3 anni di vita. La prognosi è sfavorevole se la CCAM è voluminosa con sbandieramento

del mediastino, bilaterale e/o associata ad idrope o ipoplasia polmonare secondaria o ad alterazione dell'emodinamica cardiaca.

È importante seguire lo sviluppo fetale con uno stretto monitoraggio ecografico per valutare l'evoluzione della CCAM durante la gravidanza (modifiche dimensionali, valutazione del parenchima polmonare sano residuo, comparsa di complicanze) ed il benessere fetale. La diagnosi prenatale serve a garantire un'assistenza ottimale al neonato. In assenza di complicanze è consigliato il parto a termine, possibilmente per via vaginale, per garantire il completo sviluppo polmonare; è auspicabile partorire in un centro attrezzato, in grado di accudire il neonato nel caso si presentasse un distress respiratorio.

Alla nascita, nei 2/3 dei casi il bambino è asintomatico e pertanto viene eseguita soltanto una **radiografia standard al torace**.

In caso di neonato asintomatico con radiografia del torace negativa viene programmata una TC polmonare intorno ai tre mesi di vita allo scopo di confermare la diagnosi, definire con precisione la sede e procedere all'eventuale intervento chirurgico.

In caso di neonato asintomatico con radiografia del torace positiva la TC viene programmata immediatamente per stabilire entità e volume della lesione e la necessità di un intervento chirurgico a breve termine.

In caso di neonato sintomatico viene effettuato intervento chirurgico di asportazione del tessuto polmonare anomalo, previa stabilizzazione dal punto di vista respiratorio; i neonati che richiedono intervento chirurgico alla nascita sono circa il 15% di quelli con diagnosi di CCAM. La malattia può anche decorrere in maniera asintomatica sino all'età pediatrica-adolescenziale ed essere rivelata occasionalmente durante indagini radiologiche eseguite per altri motivi. Altre volte esordisce con infezioni respiratorie ricorrenti e tosse persistente.

La radiografia del torace generalmente evidenzia un'area disomogenea, caratterizzata da cisti di grosse dimensioni (multiple o singole) o di piccole dimensioni (multiple) o da masse solide. Talvolta si può osservare uno spostamento mediastinico controlaterale, dovuto ad iperexpansione della lesione da intrappolamento di aria, espressione di comunicazione con l'albero bronchiale normale.

La terapia chirurgica si effettua anche nelle forme asintomatiche per la possibile insorgenza di complicanze quali infezioni, emorragie e degenerazione neoplastica.

In genere l'intervento si effettua entro i 6 mesi di vita per evitare la comparsa di fenomeni infiammatori ed infettivi e favorire un'adeguata crescita del polmone residuo. L'intervento proposto è generalmente la lobectomia polmonare; nelle forme limitate è possibile eseguire la segmentectomia (lobectomia parziale). Alcuni autori consigliano un approccio più conservativo nei casi non sintomatici (9).

La prognosi a lungo termine dipende dalla quota di tessuto polmonare residuo e varia pertanto in base alle caratteristiche della CCAM. In genere le forme unilaterali isolate (80% dei casi diagnosticati in epoca prenatale) hanno prognosi favorevole; la prognosi è sfavorevole se la malformazione è bilaterale o di grandi dimensioni (occupa più dei 2/3 dell'emitorace) oppure si associa a sbandamento del mediastino, ipoplasia polmonare, idrope, scompenso cardiaco o anomalie in altra sede. La CCAM è infatti in genere isolata, ma raramente si può associare ad alterazioni renali (agenesia o displasia), intestinali (atresia), cardiache e scheletriche (scoliosi, *pectus excavatum*, cromosomiche).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Kliegman RM, Behrhan RE, Jenson HB. *Nelson Textbook of pediatrics*. 18th edition. Philadelphia, PA. WB Saunders Company 2007: 1784.
- (2) Yucel Tastan. *Pathological case of the month. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung*. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154; 633-634.
- (3) Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. *Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum*. Hum Pathol 1977; 8: 155-171.
- (4) Adzick NS, Harrison MR, Glick PL et al. *Fetal cystic adenomatoid malformation. Prenatal diagnosis and natural history*. J Pediatr Surg 1985; 20: 483-488.
- (5) Stocker JT. *The respiratory tract*. In "Pediatric Pathology". Second edition. Philadelphia PA Lippincott William and Wilkins 2001; 446-473.
- (6) Egloff A, Bulas DI. *Prenatal diagnosis and management of congenital pulmonary airway malformation*. www.uptodate.com.
- (7) Oermann CM. *Congenital pulmonary airway (cystic adenomatoid) malformation*. www.uptodate.com.
- (8) Wilson RD, Hedrick HL, Liechty KW et al. *Cystic adenomatoid malformation of the lung: review of genetics, prenatal diagnosis and in utero treatment*. Am J Med Gen 2006; 140: A 151-155.
- (9) Chetcuti P A J, Crabbe D C G. *CAM lungs: the conservative approach*. Arc Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006; 91: 463-464.

Articoli dal prossimo numero

Forthcoming articles

L'ecografia polmonare nel neonato: luci ed ombre.

Fiorella Migliaro e Francesco Raimondi

Il reflusso gastroesofageo e le vie aeree: quali raccomandazioni dalle linee guida internazionali?

Annamaria Staiano Paolo Quintadamo

Rischio di anafilassi e asma.

Giampaolo Ricci

Le anomalie della crescita nei bambini con malattia respiratoria cronica: come affrontarle?

Francesco Chiarelli

Novità in tema di vaccinazione antinfluenzale nel bambino con e senza patologia respiratoria cronica. Oppure Novità in tema di virus respiratorio sinciziale

Susanna Esposito

Conferenze e meeting

Conferences and meetings

Luglio 2015

7° CORSO INTERATTIVO DERMATOLOGIA PEDIATRICA DEL MEDITERRANEO

Cagliari, 5-10 luglio 2015

Segreteria organizzativa: iDea Congressi - Roma
Tel 06 3638 1573 - Fax 06 36307682
Mail: info@ideacpa.com

Settembre 2015

I CORSO SIMRI TEORICO PRATICO DI SPIROMETRIA LIVELLO BASE (ESECUTORE CERTIFICATO)

Roma, 11-12 settembre 2015

Segreteria organizzativa: Center Comunicazione
e Congressi Napoli
Tel 081195 78 490 - Fax: 081 195 78 071
Mail: info@centercongressi.com

ECCI - EUROPEAN CONGENITAL CMV INITIATIVE Venezia, 13-15 settembre 2015

Segreteria organizzativa MCA Events Milano
Tel: 02 349 344 04 - Fax: 02 349 343 97
Mail: info@mcascientificevents.eu

COMONEONATO 1° UPDATE DI NEONATOLOGIA Moltrasio (CO), 17-18 ottobre 2015

Segreteria organizzativa: Ev.In.Co. Srl Milano
Tel 02 87088800
Mail: info@evincoincidentive.it

NUTRIRE LA MENTE E IL CUORE. L'ALIMENTAZIONE COME FATTORE DI PROTEZIONE DELLO SVILUPPO PSICOAFFETTIVO DEL BAMBINO E DELL'ADOLESCENTE

Milano, 18-19 settembre 2015

Segreteria organizzativa: Centro Studi Sociali
sull'Infanzia e l'Adolescenza "Don Silvio De
Annuntiis" Scerne di Pineto (TE)
Tel. 085 9463098 - Fax 085 9463199
Mail: centrostudi@ibambini.it
sito convegno: www.ibambini.it/formazione

Ottobre 2015

IX CONGRESSO NAZIONALE FIMP. NON SI CRESCE DA SOLI

Roma 1-3 ottobre 2015

Segreteria organizzativa: AIM group international
Firenze
Tel 055 233881 - Fax 055 3906908
Mail: fi mp2015@aimgroup.eu

XXII CONGRESSO NAZIONALE SIGENP

Bari 8-10 ottobre 2015

Segreteria organizzativa: Biomedica - Milano
Tel. 02 45498282 - Fax: 02 45498199
Mail: bm@biomedica.net

III CONGRESSO SIAIP LOMBARDIA OPINIONI A CONFRONTO IN IMMUNO-PNEUMO_ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

Pavia, 9-10 ottobre 2015

Segreteria organizzativa: Nadirex International
S.r.l Pavia
Tel. 0382 525714
Mail: info@nadirex.com

XXVII CONGRESSO NAZIONALE SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE (SIPPS) L'ACQUILONE IL SUO FILO E IL VENTO

Stresa (VB), 15-18 ottobre 2015

Segreteria organizzativa: iDea congress Roma
Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682
Mail: info@ideacpa.com

XIX CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

Torino, 22-24 ottobre 2015

Segreteria organizzativa: Center Comunicazione
e Congressi Napoli
Tel 081195 78 490 Fa 081 195 78 071
Mail: info@centercongressi.com

XIV CONGRESSO NAZIONALE GDS REUMATOLOGIA PEDIATRICA

Trieste, 22-24 ottobre 2015

Segreteria organizzativa: Quickline traduzioni &
congressi Trieste
Tel. 040 773737/335777350 - Fax 040 7606590
Mail: congressi@quickline.it

Novembre 2015

XVIII GIORNATA PEDIATRICA IRPINA

Serino (AV), 7 novembre 2015

Segreteria organizzativa: Cicala Conferences Events

Tel: 081 6580899

Mail: info@ccevents.it

5° CONGRESSO REGIONALE DELLA SIAIP - PEDIATRIA INNOVAZIONE

Napoli, 13-14 novembre 2015

Segreteria organizzativa: E meeting consulting
Roma

Tel: 06 80693320 - Fax: 06 3231136 –

mail: pediatriainnovazione@emec-roma.com

Dicembre 2015

18° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA PERINATALE VERSO UN'ECOLOGIA PERINATALE

Assisi, 3-5 dicembre 2015

Segreteria organizzativa: MCA Events Milano

Tel: 02 349 344 04 - Fax: 02 349 343 97

Mail: info@mcascientificevents.eu

SIRP- INTERNATIONAL COURSE IN PAEDIATRIC RESEARCH

Chieti 10-12 dicembre 2015

Segreteria organizzativa: Center Comunicazione e
Congressi Napoli

Tel: 081195 78 490 – Fax: 081 195 78 071

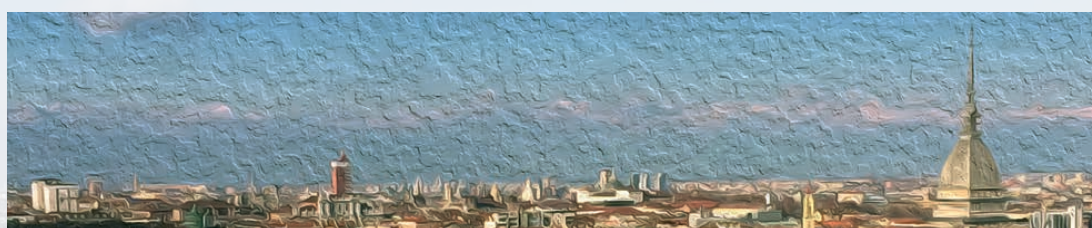
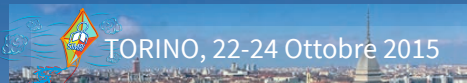
Mail: info@centercongressi.com

XIX Congresso Nazionale SIMRI

Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili



TORINO, 22-24 Ottobre 2015
Centro Congressi Lingotto
Programma Preliminare Avanzato



Presidenti Onorari

Pier Angelo Tovo, Torino
Alberto G. Ugazio, Roma

Presidente del Congresso

Renato Cutrera, Roma

Coordinamento Scientifico

Elisabetta Bignamini, Torino
Massimo Landi, Torino

Comitato Scientifico

Consiglio Direttivo SIMRI

Segreteria Scientifica

Manuela Goia, Torino
Irene Esposito, Torino

Consiglio Direttivo SIMRI

Consiglio Direttivo SIMRI

Presidente

Renato Cutrera, Roma

Past President

Eugenio Baraldi, Padova

Vice Presidente

Massimo Pifferi, Pisa

Tesoriere

Fulvio Esposito, Napoli

Consiglieri

Elisabetta Bignamini, Torino

Carlo Capristo, Napoli

Salvatore Cazzato, Bologna

Massimo Landi, Torino

Deborah Snijders, Padova

Giancarlo Tancredi, Roma

Revisori dei Conti

Fabio Decimo, Napoli

Ahmad Kantar, Ponte San Pietro (BG)

Direttore Pneumologia Pediatrica

Francesca Santamaria, Napoli

Direttore Sito Web

Luigi Terracciano, Milano

Cari Colleghi,
a nome del Consiglio Direttivo SIMRI ed in particolare dei colleghi Elisabetta Bignamini e Massimo Landi, Vi attendiamo numerosi a Torino in occasione del XIX Congresso Nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) che si svolgerà dal 22 al 24 ottobre 2015.

Il programma scientifico che stiamo elaborando, vuole rappresentare, per tutti i partecipanti, un valido aggiornamento sui principali aspetti fisiopatologici, clinici, diagnostici, terapeutici e gestionali delle malattie respiratorie infantili nonché una fondamentale occasione di incontro e scambio di opinioni per tutti i pediatri che, inevitabilmente, si devono confrontare, nella loro pratica quotidiana, con patologie respiratorie comuni o complesse.

Come di consueto, saranno coinvolti, i maggiori cultori della materia, che riporteranno non solo gli aspetti teorici e gli aggiornamenti scientifici sull'argomento da loro trattato, ma anche la loro esperienza nella gestione pratica. Il confronto ed il dibattito che ne scaturirà ci permetterà di approfondire le nostre conoscenze e di trasferirle nella pratica clinica, con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Questa edizione si focalizzerà, tra gli altri temi trattati, tutti molto attuali, su:

Infezioni e asma	Disturbi respiratori del sonno
La gestione dell'asma difficile	Fumo di sigaretta e patologia respiratoria
Il futuro dell'asma	Alimentazione e malattie respiratorie
Le urgenze respiratorie	Ossigenoterapia
Malacia delle vie aeree e wheezing	Ventilazione a lungo termine
Patologia ciliare e clearance muco ciliare	

Inoltre, per rendere più interattiva la partecipazione saranno previsti specifici corsi teorico-pratici, a numero chiuso, "hands on" riservati a coloro che vorranno approfondire specifiche tematiche.

Come innovazione nell'ambito del Congresso, partendo da Torino, abbiamo deciso di coinvolgere la cittadinanza e le scuole, lanciando la campagna "Viviamo bene per respirare meglio" che quest'anno avrà il titolo "Dai un calcio al fumo". Di tale iniziativa sarà data ampia diffusione attraverso i mass media e le testate giornalistiche nazionali e sin da adesso, posso anticiparvi che è nostra intenzione ripetere, nel 2016, la Manifestazione in altre città.

Testimonial della Manifestazione sarà Massimiliano Allegri.

Nel ringraziarVi per l'attenzione, cordiali saluti a tutti.

Perito Lid
Per il Comitato Scientifico

TORINO, 22-24 Ottobre 2015

Giovedì 22 Ottobre

- 10.00 Registrazione Partecipanti
- 13.00 Inizio lavori

Corsi Pre Congressuali

Sala LONDRA	Sala MADRID	Sala LISBONA	Sala PARIGI	Sala ROMA
GESTIONE DELLE VIE AEREE IN URGENZA*	DIAGNOSTICA FUNZIONALE RESPIRATORIA	MALATTIE RESPIRATORIE E STILI DI VITA	INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA E DISTURBI DEL SONNO	LA GESTIONE DEL BAMBINO CON ASMA DIFFICILE
Anatomia e fisiologia delle vie aeree dal lattante all'adolescente	Spirometria e reversibilità bronchiale	Inquinamento ambientale	OSAS	Introduzione
Principali cause di insufficienza respiratoria acuta delle vie aeree inferiori	Ossido Nitrico e resistenze: quale relazione?	Abitudini alimentari e malattie respiratorie	Ossigenoterapia a lungo termine	Comorbidità
Principali cause di insufficienza respiratoria acuta delle vie aeree superiori	Volumi polmonari statici e DLCO: come, quando e perché utilizzarli	Ruolo dei probiotici	ALTE E SIDS	Definizione e fenotipi dell'asma difficile
"Ossigenare" in urgenza: aspetti teorico-pratici	I test di reattività bronchiale	Sport nello sviluppo della salute respiratoria	NIV	Fattori ambientali
Esercitazioni pratiche: gestione vie aeree	Esercitazioni pratiche con apparecchiature (spirometri) con tutti i relatori	Sport nello sviluppo delle malattie respiratorie croniche	Monitoraggio domiciliare	Fattori genetici
				Patogenesi e storia naturale dell'asma difficile
				Compliance ed aderenza al trattamento
				Come trattare l'asma difficile
				Terapia: cosa può essere fatto

*Sessione Congiunta SIMRI-SIMEUP

Giovedì 22 Ottobre

16.00 Inizio lavori

Sala 500

CONFERENZA STAMPA

- Tabagismo ed effetti sulla salute
- Le allergie respiratorie tra mito e realtà
- Vaccini e paura dei farmaci
- I bambini italiani di domani avranno un pediatra?
- La pediatria di famiglia nel futuro

SESSIONE INAUGURALE

Saluto Presidente SIMRI
Saluto dei Coordinatori Scientifici
Saluto Autorità
Saluto dei Presidenti delle Società

Premiazioni:

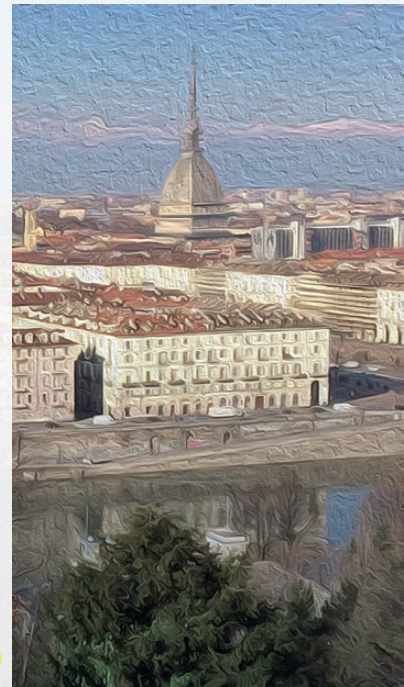
ai Soci Emeriti SIMRI
agli Autori dei cinque migliori contributi scientifici

Lecture Magistrali

Vaccini e patologia respiratoria


From firefighting to tackling the underlying cause: lessons from CF

"Respirare" French Registry of Rare Pediatric Respiratory Diseases



19.30 Chiusura lavori

Welcome dinner

 **TORINO, 22-24 Ottobre 2015**

Venerdì 23 Ottobre

8.30 Inizio lavori

Corsi

Sala 500

IMAGING DEL POLMONE

Pneumopatie croniche: quali domande al radiologo

RX torace vs ecografia polmonare

TC del torace

RMN del torace

Sala LONDRA: Corso 1

CITOLOGIA NASALE
Anatomia microscopica della mucosa nasale

Cellule e agenti della flogosi
Il microscopio ottico
Sistemi di acquisizione e archiviazione delle immagini microscopiche

Prelievo citologico
Tecnica della processazione
Osservazione microscopica

Rinite allergica
Riniti non allergiche (NARNE, NARES, NARMA, NARESMA)
Rinosinusite
Rinite virale
Riniti sovrapposte

Casi Clinici

Esercitazioni pratiche:
Prelievo, colorazione e lettura ai microscopi

Sala MADRID: Corso 2

COME SCRIVERE CON SUCCESSO UN ARTICOLO SCIENTIFICO

Introduzione al corso e metodologia

How to write a scientific article & Tips of scientific English

Come rispondere ai revisori: consigli ed altro

Come organizzare una presentazione orale e come realizzare un poster

Sala LISBONA: Corso 3

ASMA: WHEEZING PRESCOLARE

Inquadramento clinico: quali fenotipi

Asthma/wheeze ed infezioni

Il ruolo della vitamina D

La terapia

Sala PARIGI: Corso 4

APPROCCIO INTEGRATO NELLE MALATTIE RESPIRATORIE*

Ossigenoterapia tra bassi ed alti flussi in ospedale

Triage infermieristico e monitoraggio condizioni cliniche

Il bambino con tracheotomia in ospedale

Monitoraggio cardio respiratorio

* Corso per Medico, Infermiere e Fisioterapista

Venerdì 23 Ottobre

10.30 Inizio lavori

Corsi

Sala 500	Sala LONDRA: Corso 1	Sala MADRID: Corso 2	Sala LISBONA: Corso 3	Sala PARIGI: Corso 4
CLINICAL GRAND ROUND	PEDIATRI ED OTORINI A CONFRONTO*	DALLE LINEE GUIDA AL PDTA	ASMA: QUANDO NON RISPONDE ALLA TERAPIA	OSSIGENOTERAPIA e VENTILOTERAPIA DOMICILIARE*
Asma a decorso difficile	Le rinosinusiti	Elementi costitutivi del PDTA	Asma grave: il database SIMRI	L'organizzazione domiciliare: lavorare in rete
Un caso atipico di fibrosi cistica	Le otiti	PDTA: dalla teoria alla pratica	La diagnosi differenziale	La gestione dei bambini in ossigenoterapia a lungo termine
Ippocratismo digitale e malattia polmonare	Antibioticoterapia ragionata	La cassetta degli attrezzi	Il ruolo dell'endoscopia delle vie aeree	La gestione dei bambini in ventilazione non invasiva
Un caso di pneumopatia interstiziale di difficile gestione	Aspetti chirurgici	Esemplificazioni pratiche: Linee Guida Polmoniti Acquisite in Comunità: aspetti infettivologici	L'asma nel bambino poliallergico	Modelli organizzativi per la patologia cronica: tra ospedale e territorio
	<i>* in collaborazione con la SIOP</i>			* Corso per Medico, Infermiere e Fisioterapista

Area Poster

LUNCH & SESSIONE POSTER

 **TORINO, 22-24 Ottobre 2015**

Venerdì 23 Ottobre

13.30 Inizio lavori

Sala 500		Sala PARIGI
Letture: La ricerca in pneumologia pediatrica		Tavola Rotonda PAZIENTE IN SUB INTENSIVA RESPIRATORIA: ASPETTI ORGANIZZATIVI*
Letture: Steroidi per via sistemica e patologia respiratoria		
		* Sessione per Infermiere e Fisioterapista
Sala 500	Sala LONDRA	Sala PARIGI
LE VIE AEREE UNITE*	LA TOSSE	PRESIDI E DEVICE: ASPETTI EDUCAZIONALI*
Apnee ostruttive nel sonno: polisonnografia e non solo	Esistono i fenotipi della tosse?	L'educazione alla terapia dell'asma
La rinite allergica	Ha senso parlare di pertosse ancora oggi?	Utilizzo Aerosolterapia e distanziatori
Il challenge alimentare: sempre necessario?	La tosse psicogena	Nozioni di fisioterapia respiratoria
L'allergia ai farmaci: perché, quando, e come desensibilizzare	Quali farmaci per la tosse	Utilizzo device e assistenti tosse
* Sessione Congiunta SIMRI-SIAIP		* Sessione per Medico, Infermiere e Fisioterapista

Venerdì 23 Ottobre

17.30 Inizio lavori

Sala 500

INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

Virus ed infezioni

Quando preoccuparsi

Terapia

Sala LONDRA

INFEZIONI POLMONARI GRAVI

Le polmoniti con complicanze

La fibrosi cistica

La discinesia ciliare primaria


La TBC

19.00 Chiusura lavori

Sala 500

19.15 Assemblea Soci SIMRI



 **TORINO, 22-24 Ottobre 2015**

Sabato 24 Ottobre

8.30 Inizio lavori

Sala 500

LA TERAPIA DELLE MALATTIE RESPIRATORIE: VECCHI E NUOVI RIMEDI

Le nuove linee guida dell'asma

La bronchiolite: nuove linee guida

Le nuove terapie dell'asma

L'immunoterapia specifica

Sala LONDRA

MALATTIE POLMONARI COMPLESSE

Il polmone nelle ipereosinofilie

Le malattie interstiziali polmonari

Il polmone nelle malattie sistemiche

Problemi respiratori nelle malattie neuromuscolari: l'esempio della malattia di pompe

Sala 500

IL PEDIATRA ED IL FUMO DI TABACCO*

La BPCO: una malattia pediatrica?

Le patologie respiratorie fumo correlate

Disassuefazione al fumo di tabacco tra farmaci e tecniche psicologiche

Fumo attivo e passivo: un ruolo per il pediatra?

** Sessione Congiunta SIMRI-AIPO*

13.00 Conclusioni ed appuntamento a...

Sabato 24 Ottobre

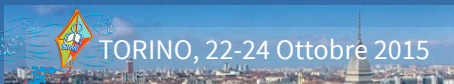


14.00 - 17.00 **CAMPAGNA EDUCAZIONALE**

VIVERE BENE PER RESPIRARE MEGLIO: "Dai un Calcio al Fumo"

Parteciperanno attivamente la cittadinanza e alcune Scuole di Torino. Di tale iniziativa sarà data ampia diffusione attraverso i mass media e le testate giornalistiche nazionali.

Testimonial della manifestazione sarà Massimiliano Allegri.



SEDE Centro Congressi Lingotto - Viale Nizza 280 - 10126 Torino

CONTRIBUTI SCIENTIFICI su argomenti correlati alle malattie respiratorie infantili, potranno essere inviati, **entro il 15 luglio 2015**. Per inviare un lavoro sarà necessario iscriversi sul sito del Congresso www.centercongressi.com/simri2015 ed inserire, nella "sezione abstract", il contributo scientifico. Ogni partecipante potrà inviare un solo contributo come primo autore. Il Comitato Scientifico selezionerà i **cinque** lavori che, a Suo insindacabile giudizio riterrà più interessanti, innovativi ed originali. I lavori prescelti saranno presentati come comunicazioni orali e riceveranno un premio di euro 1.500,00. I premi saranno riservati a soci SIMRI di età inferiore a 37 anni in regola con il pagamento della quota associativa a tutto il 2015. Tutti gli altri lavori saranno presentati come poster.

La registrazione al Congresso, l'adesione ai corsi in programma, l'invio dei contributi scientifici e la prenotazione alberghiera potrà essere effettuata, esclusivamente, collegandosi al sito: www.centercongressi.com/simri2015. Sul sito sono anche riportati i termini, le politiche e le modalità di cancellazione e di rimborso per l'iscrizione e per la prenotazione alberghiera.

QUOTE D'ISCRIZIONE (IVA INCLUSA)

	Entro il 31/07/2015	Dal 01/08/2015
Soci SIMRI (1)	€ 450,00	€ 500,00
Non Soci (2)	€ 530,00	€ 580,00
Specializzandi (3)	€ 125,00	€ 150,00
Infermieri e Fisioterapisti (4)	€ 50,00	€ 70,00

(1) La quota è applicabile solo ai soci in regola con il pagamento della quota associativa a tutto il 2015.

(3) All'atto dell'iscrizione bisognerà inviare il certificato di frequenza della scuola di specializzazione.

Le quote includono:

(1)-(2)-(3) la partecipazione alle sessioni scientifiche, il kit congressuale, il CD con i riassunti, l'attestato di partecipazione, la certificazione ECM, i coffee break, le colazioni di lavoro, il cocktail e la cena di benvenuto.

(4) la partecipazione alle sessioni dedicate esclusivamente per il personale paramedico di Venerdì 23 ottobre, inclusi i coffee break ed il lunch della giornata, l'attestato di partecipazione e la certificazione ECM.

La partecipazione ai Corsi in programma è riservata agli iscritti al Congresso ma ciascun Corso potrà avere un massimo di 50 partecipanti.

Al fine dell'assegnazione ai Corsi in programma, è indispensabile che i partecipanti esprimano la propria preferenza (1=prima scelta; 2=seconda scelta; 3=terza scelta; 4=quarta scelta).

L'assegnazione sarà fatta, tenendo conto della preferenza espressa e della data di iscrizione registrata sul sito. Pertanto, qualora si esaurissero i posti disponibili per i Corsi indicati come prima scelta, il Comitato Scientifico, a Suo insindacabile giudizio, procederà ad assegnare Corsi che non erano stati indicati come "prima scelta".

ECM All'evento, accreditato per un massimo di 500 partecipanti presso la Commissione Nazionale per la Formazione Continua in Medicina, saranno assegnati secondo la normativa vigente, cinque crediti formativi ECM.

Le figure professionali, per i quali verranno richiesti i crediti ECM sono: Medico Chirurgo con le seguenti specialità: Allergologia ed Immunologia Clinica, Continuità Assistenziale, Farmacologia e Tossicologia Clinica, Gastroenterologia, Genetica Medica, Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, Igiene-Epidemiologia e Sanità Pubblica, Malattie dell'Apparato Respiratorio, Malattie Infettive, Medicina Generale (medici di famiglia), Medicina Interna, Medicina Termale, Medicina dello Sport, Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza, Microbiologia e Virologia, Neonatologia, Otorinolaringoiatria, Pediatria, Pediatria (pediatri di libera scelta) e Biologo. Si precisa, inoltre, che saranno accreditati alcuni corsi teorico-pratici per i quali saranno attribuiti crediti "ad hoc".

Sarà, inoltre, previsto un corso per personale paramedico (*Infermiere, Infermiere Pediatrico e Fisioterapista*) per il quale sarà fatto uno specifico accreditamento.



XIX Congresso Nazionale SIMRI

Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili



PATROCINI RICHIESTI

Presidenza del Consiglio dei Ministri

Ministero della Sanità

Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca

Regione Piemonte

Comune di Torino

A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

Società Italiana di Pediatria - SIP

Federazione Italiana Medici Pediatri - FIMP

Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - AIPO

Società Italiana di Allergologia, Asma ed immunologia Clinica - SIAAIC

Società Italiana Allergologia ed Immunologia Pediatrica - SIAIP

Società Italiana Medicina Emergenza Pediatrica - SIMEUP

Società Italiana di Otorinolaringologia Pediatrica - SIOP

Federasma e Allergie



XIX Congresso Nazionale SIMRI

Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

TORINO, 22-24 Ottobre 2015
Centro Congressi Lingotto

Segreteria Organizzativa e Provider ECM



Via G. Quagliariello, 27 • 80131 Napoli
ph 081.19578490 • info@centercongressi.com
www.centercongressi.it/simri2015