

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

Uno strano caso di asma difficile

An unusual case of uncontrolled asthma

Laura Tenero, Michele Piazza, Alessandro Bodini, Giorgio Piacentini

Un lattante con atelettasia che non si risolve

An infant with Persistent Atelectasis

Manuela Goia, Antonella Grandis, Marco Barberis, Elisabetta Bignamini

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

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

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

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

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

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

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@gianninisp.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

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*

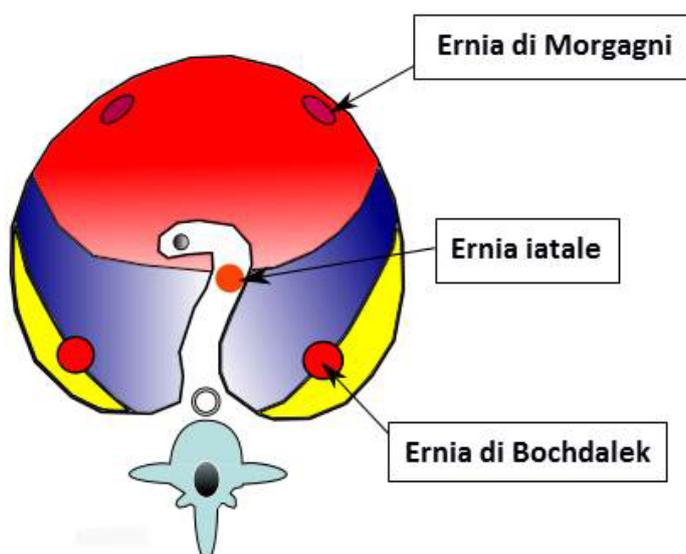
Key words: congenital diaphragmatic hernia, genetics, respiratory morbidity, follow-up

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.