

# Le comunicazioni orali presentate dagli specializzandi al Congresso Tabiano XXVI



Pubblichiamo le ultime due comunicazioni orali selezionate al XXVI Congresso di Tabiano

## Una diagnosi a portata di dita

Prisca Largo, Candida Tripodi, Maria Luisa Villani, Giovanna Pisi  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma (AOUPR), Università degli Studi di Parma

### Caso clinico

V. è una bimba di 2 anni di età, inviata alla nostra attenzione dal medico curante per iporeattività, tendenza a sopore e iperpiressia associati a tosse persistente da alcuni giorni. All'ingresso la bambina si presentava in condizioni scadenti, cute pallida, vigile con tendenza all'assopimento, tachi-dispnoica con marcati rientramenti sottocostali. Prelievo venoso: Sat O<sub>2</sub> 86%, FR 78 atti/min, PA 85/60 mmHg, FC 164 bpm. All'auscultazione toracica il murmure vescicolare era ridotto diffusamente in assenza di rumori patologici aggiunti. Si rilevava ippocratismo digitale. Restante obiettività nei limiti. L'emogasanalisi arteriosa mostrava ipossiemia con normocapnia. La radiografia del torace mostrava la presenza di sfumati addensamenti para-peri-ilari bilateralmente con verosimile addensamento parenchimale retrocardiaco sinistro. L'ECG mostrava tachicardia sinusale. Data la storia clinica e la presenza di ippocratismo digitale veniva eseguita ecocardiografia color-doppler con contrasto, che permetteva di escludere shunt intracardiaci e cardiopatie congenite. Durante la degenza venivano eseguiti ossigenoterapia con naso-cannula, terapia antibiotica, salbutamolo e corticosteroidi per via inalatoria. Il tampone faringeo per virus rilevava un'infezione da virus influenzale tipo B. Per il persistere di una riduzione della SatO<sub>2</sub>, sono stati eseguiti:

- Test del sudore e ricerca genetica per la Fibrosi Cistica (FC), risultati nella norma;
- Tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRTC) che evidenziava torace con riscontro di pneumopatia in-

terstiziale, diffuse opacità alveolari a vetro smerigliato, più evidenti ai lobi superiori con micronoduli sfumati del diametro massimo di 4 mm al lobo inferiore destro;

- IgE totali e aspecifiche per *Aspergillus*, precipitine per alveoliti allergiche estrinseche, Quantiferon TB gold, anticorpi anti-HIV 1 e 2, p-ANCA, c-ANCA, C3, C4, risposta IgG anti-tossina tetanica, linfociti totali e CD4, tutti nella norma;
- Vit. D (25OH) 7 ng/ml (vn 3 ng/ml);
- Sottopopolazioni linfocitarie nella norma;
- Broncoscopia con lavaggio bronco-alveolare (BAL) che mostrava un quadro citologico di alveolite granulocitaria con macrofagi alveolari (69%), alcuni dei quali (10% circa) con citoplasmici schiumosi contenenti fini vescicole lipidiche, granulociti neutrofilici (25%).

In base alle caratteristiche anamnestico-cliniche e al quadro TC, l'ipotesi diagnostica è quella di pneumopatia interstiziale dell'infanzia (chILD), per cui V. è tuttora seguita presso la Fisiopatologia Respiratoria Infantile della Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.

### Discussione

La chILD (Childhood Interstitial Lung Disease) comprende un ampio ed eterogeneo gruppo di rare patologie, caratterizzate da infiltrati polmonari diffusi associati a disfunzioni respiratorie di tipo restrittivo con alterazione degli scambi gassosi. La diagnosi di chILD può essere considerata in bambini (sotto i 2 anni di età) che presentino almeno tre dei seguenti criteri:

- 1 Sintomi respiratori (tosse, tachipnea, difficoltà respiratoria, scarsa tolleranza all'esercizio fisico)
- 2 Segni respiratori (tachipnea, rumori aggiunti, rientramenti, ippocratismo digitale)
- 3 Ipossiemia
- 4 Anomalie radiologiche diffuse

Una corretta diagnosi di chILD deve escludere le cause più frequenti di malattia

polmonare diffusa (fibrosi cistica, immunodeficienza acquisita o congenita, cardiopatie congenite, displasia broncopolmonare, infezioni, discinesia ciliare primitiva, aspirazioni ricorrenti) [1].

Laddove i criteri diagnostici siano rispettati, saranno necessari ulteriori accertamenti per definire le caratteristiche della patologia in questione allo scopo di catalogarla in quella che può essere un'utile classificazione fornita dal chILD Research Network (Tabella 1). Tale classificazione ha l'obiettivo di ordinare su base eziologica e fisiopatologica una condizione clinica per alcuni aspetti univoca ma che può rappresentare in realtà un ampio spettro di alterazioni di base. In particolare distingue quelli che sono i disordini diffusi dello sviluppo polmonare (come la displasia acinare, la displasia alveolare congenita e displasia alveolo-capillare con difetto di allineamento delle vene polmonari) dai difetti del surfattante (SP-B deficiency, SP-C deficiency, ABCA3 deficiency) a manifestazione precoce e peggior prognosi, da condizioni specifiche a eziologia sconosciuta (iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia o NEHI, glicogenosi polmonare interstiziale) che presentano dei reperti anatomico-patologici patognomonici all'esame bioptico.

L'approccio diagnostico richiede quindi una valutazione sistematica che prenda in considerazione indagini laboratoristiche e strumentali di vario livello. In particolare la radiografia del torace è la prima indagine che viene eseguita in caso di chILD; spesso alterata, raramente è diagnostica ma può identificare patologie che mimano una chILD. Il quadro HRTC tipico nelle chILD è la presenza di aree di air trapping associate a opacità "a vetro smerigliato" (Figura 1). La TC definisce la presenza, l'estensione e il pattern della patologia polmonare. Per le prove di funzionalità respiratoria, considerata l'età dei pazienti affetti da chILD, la metodica maggiormente utilizzabile per valutare i volumi spirometrici e pletismografici è RVRTC (raised-volume rapid toracic compression) utilizzata con paziente in sedazione. Il la-

TABELLA 1. Classificazione delle chILD

## I) Le condizioni più frequenti nell'infanzia

## A Disordini diffusi dello sviluppo

1. Displasia acinare
2. Displasia congenita alveolare
3. Displasia alveolo-capillare con disallineamento venoso polmonare

## B Anomalie di crescita

1. Ipoplasia polmonare
2. Malattia polmonare cronica neonatale
  - a. Correlata alla prematurità (displasia broncopolmonare)
  - b. Acquisita nei neonati a termine
3. Anomalie strutturali polmonari con anomalie cromosomiche
  - a. Trisomia 21
  - b. Altre
4. Associata a cardiopatie congenite in neonati cromosomicamente normali

## C Condizioni definite a eziologia indefinita

1. Glicogenosi interstiziale polmonare
2. Iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia

## D Mutazioni disfunzionali del surfattante e disordini correlati

1. Mutazioni genetiche SPFTB con pattern istologico PAP e variante dominante
2. Mutazioni genetiche SPFTC con pattern istologico CPI dominante; anche DIP, NSIP
3. Mutazioni genetiche ABCA3 con pattern variante PAP dominante; anche CPI, DIP, NSIP
4. Altre con istologia compatibile con disordini disfunzionali del surfattante senza un'anomalia genetica ancora riconosciuta

## II) Disordini non specifici dell'infanzia

## A Disordini dell'ospite immunocompetente

1. Processi infettivi e postinfettivi
2. Disordini legati ad agenti ambientali: polmonite da ipersensibilità, inalazione di tossici
3. Sindromi da aspirazione
4. Polmonite eosinofila

## B Disordini legati a malattie sistemiche

1. Disordini immuno-correlati
2. Malattie da accumulo
3. Sarcoidosi
4. Istiocitosi a cellule di Langerhans
5. Infiltrati maligni

## C Disordini dell'ospite immunocompromesso

1. Infezioni opportunistiche
2. Disordini legati a interventi terapeutici
3. Disordini legati a trapianto e a reazione di rigetto
4. Danno alveolare diffuso a eziologia sconosciuta

## D Disordini che mimano una malattia interstiziale

1. Vasculopatia ipertensiva arteriosa
2. Vasculopatia congestizia, inclusa la malattia veno-occlusiva
3. Disordini linfatici
4. Alterazioni congestizie da disfunzione cardiaca

## III) Non classificati: include la malattia terminale, le biopsie non diagnostiche e con materiale non idoneo

## Definizioni e abbreviazioni

CPI: polmoniti croniche dell'infanzia; DIP: polmonite interstiziale a cellule desquamanti;

NSIP: polmonite interstiziale aspecifica; PAP: proteinosi alveolare polmonare.

Molte di queste entità si possono presentare come sindrome della malattia polmonare interstiziale del bambino.

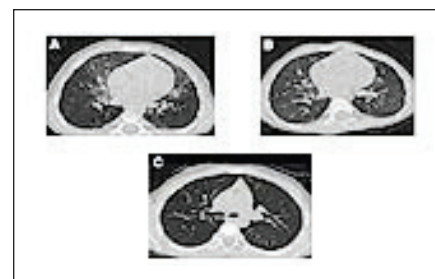


Figura 1. Quadro HRTC in un caso di chILD.

A. HRTC (tomografia computerizzata ad alta risoluzione) polmonare alla presentazione nel 2008 di un lattante di sei mesi con tachipnea e O<sub>2</sub> dipendenza. Si possono osservare opacità a vetro smerigliato specie nel lobo medio e nella lingua, tipiche della NEHI (iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia).

B. Nonostante il miglioramento delle opacità a vetro smerigliato il bambino dopo essere stato in aria ambiente è tornato in O<sub>2</sub>. Una biopsia, ripetuta per questo decorso atipico, ha evidenziato anche una classica NEHI.

C. HRCT del 2015, all'età di nove anni, con O<sub>2</sub> notturno a basso flusso. L'anomala opacità si è notevolmente ridotta.

vaggio bronco-alveolare (BAL) può indirizzare verso forme specifiche di chILD o non essere affatto diagnostico. La biopsia polmonare, infine, è indicata soprattutto nei casi di rapido deterioramento della funzionalità respiratoria o di patologia polmonare prolungata o irrisolta [2]. La NEHI è un disordine a origine sconosciuta che si manifesta tipicamente nel primo anno di vita con tachipnea cronica, rientramenti, ipossimemia, e rantoli all'auscultazione polmonare. Alcuni casi di forme familiari di NEHI suggeriscono che tale condizione potrebbe avere una base genetica, nonostante attualmente non sia stata ancora identificata alcuna mutazione specifica. La radiografia del torace mostra spesso iperinflazione e la HRTC air trapping in un pattern a mosaico che colpisce almeno 4 lobi. L'aspetto "a vetro smerigliato" è prevalente nel lobo medio a destra e nella lingua a sinistra. Nel caso della NEHI, la sensibilità e la specificità della HRTC sono rispettivamente dell'80% e del 100%, per cui tale esame potrebbe ovviare alla necessità di eseguire una biopsia polmonare [3]. La diagnosi biotipica è basata su un'istologia essenzialmente normale con un incremento delle cellule bombesina-positive in colorazioni specifiche. L'esito di questa rara pneumopatia interstiziale è generalmente favorevole con risoluzione spontanea nel tempo nella maggior parte dei pazienti, anche se sono possibili ricadute nel corso di infezioni respiratorie e alcuni casi possono mimare un asma bronchiale severo [4].

### Conclusioni

Il caso clinico di V. è compatibile con una diagnosi di NEHI (iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia), forma a eziologia sconosciuta ad evoluzione benigna in accordo al miglioramento clinico e radiologico che la bambina ha presentato con il passare del tempo. Le patologie dell'interstizio polmonare che esordiscono nella prima infanzia sono condizioni rare ma potenzialmente fatali. È quindi importante sospettare queste patologie in presenza di segni respiratori persistenti come tachipnea, ippocratismo digitale o necessità di ossigenoterapia non altrimenti spiegabili in un bambino dei primi 2 anni di età.

✉ [priscalar@live.it](mailto:priscalar@live.it)

1. Spagnolo P, Bush A. Interstitial Lung Disease in Children Younger Than 2 Years. *Pediatrics* 2016 Jun;137(6). pii: e20152725. doi: 10.1542/peds.2015-2725.
2. Caimmi S, Licari A, Caimmi D, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: an unusual cause of hypoxemia in children. *Ital J Pediatr* 2016 Sep 15;42(1):84. doi: 10.1186/s13052-016-0295-y.
3. Lee J, Sanchez TR, Zhang Y, Jhavar S. The role of high-resolution chest CT in the diagnosis of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy - A rare form of pediatric interstitial lung disease. *Respir Med Case Rep* 2015 Sep 6;16:101-3. doi: 10.1016/j.rmcr.2015.09.001. eCollection 2015.
4. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al.; on behalf of the American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:376-94.

### Lipschütz: tra mononucleosi e sospetto di abuso

Tetyana Bodnar<sup>1</sup>, Monia Gennari<sup>1</sup>, Liliana Gabrielli<sup>2</sup>, Cinzia Campagna<sup>1</sup>, Martina Lambertini<sup>3</sup>, Iria Neri<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *UO di Pediatria d'Urgenza, PS Pediatrico, OBI, Università degli Studi di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi*

<sup>2</sup> *UO di Microbiologia, Università degli Studi di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi*

<sup>3</sup> *UO di Dermatologia, Università degli Studi di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi*

*Ulcer vulvae acutum* è un'entità clinica ben distinta, descritta per la prima volta nel 1913 dal dermatologo austriaco Lipschütz. È caratterizzata dalla comparsa improvvisa nelle bambine o adolescenti sessualmente inattive di ulcere genitali, che si as-

sociano a febbre o altri sintomi sistemici. Questa rara e spesso misconosciuta condizione può presentarsi all'attenzione dei dermatologi, ginecologi, pediatri o medici del Pronto Soccorso. È importante tenerla presente in diagnosi differenziale con sospetto di abuso per evitare accertamenti e trattamenti inutili e rassicurare le famiglie. Nonostante la diagnosi sia spesso difficile, dalla letteratura disponibile sull'argomento sembra emergere che una delle cause più frequenti di ulcere di Lipschütz sia rappresentata dall'infezione primaria da Virus di Epstein-Barr (EBV), come avviene nel caso clinico che presentiamo di seguito.

### Caso clinico

Vediamo presso il nostro Pronto Soccorso Pediatrico una bambina di 12 anni, in precedenza in buona salute, per riferito intenso dolore vulvare, associato a febbre, faringodinia e malessere generale. Il dolore è insorto come sensazione di bruciore nell'area genitale 3 giorni prima e il giorno successivo è comparsa iperpiressia (TC max 39 °C), faringodinia e stranguria. Il pediatra di famiglia che ha visitato la bambina il giorno della comparsa della febbre ha rilevato in tale occasione una lesione ulcerativa a livello delle grandi labbra con intenso eritema circostante. Nel sospetto di vulvovaginite/bartolinite acuta è stata prescritta dal curante terapia antibiotica e analgesica per os e trattamento topico a scopo antimicrobico e antinfiammatorio. Nonostante la terapia, la bambina è rimasta febbrile per i successivi 2 giorni con ulteriore accentuazione del dolore e difficoltà alla minzione, probabilmente dovuta all'intensa vulvodinia. È stata, quindi, rivalutata dal curante che, notando una nuova ulcera genitale altrettanto dolorosa, ha indirizzato la bambina alla nostra valutazione. All'anamnesi patologica remota non vengono riferite patologie di rilievo o allergie ai farmaci. Non c'è storia di aftosi orale ricorrente, pregresse ulcere genitali o trauma. La bambina non è ancora mestruada e nega atti di abuso o manipolazioni. All'anamnesi familiare è opportuno segnalare storia di artrite reumatoide nella nonna materna. All'esame obiettivo la bambina si presenta apiretica, in buone condizioni generali e con parametri vitali nella norma. Manifesta visibilmente dolore e riferisce deambulazione difficoltosa a causa del dolore vulvare, scarsamente controllato dagli analgesici finora assunti. L'obiettività cardiorespiratoria e addominale sono nella norma. È presente una faringite non essudativa con associate subcentimetriche linfadenomegalie laterocervicali. All'esame dei genitali esterni si rileva una lesione ul-



Figura 1. Lesione ulcerativa in fase crostosa.



Figura 2. Lesione ulcerativa vulvare delle piccole labbra.

cerativa di circa 1 cm di diametro sul lato interno del margine inferiore destro delle grandi labbra (Figura 1) e una lesione simile, ben demarcata di circa 0,5 cm di diametro, sul versante interno di sinistra delle piccole labbra (Figura 2), entrambe molto dolenti al tatto. Nel sospetto di herpes genitale emerso dalla valutazione ginecologica il nostro consulente dermatologo ha eseguito test di Tzanck, che ha escluso un'infezione erpetica. Abbiamo inoltre eseguito tamponi vaginali, perilesionali, e dall'ulcera per batteri, miceti e virus. In virtù delle sue buone condizioni generali la bambina è stata dimessa con l'indicazione di proseguire terapia antibiotica e analgesica per os e di applicare localmente crema riepitelizzante. Abbiamo inoltre programmato esami ematici, ecografia addominale e visita di controllo presso il nostro ambulatorio con i seguenti risultati: GB 3600/μl (N 55,3%), Hb 12,8 g/dl, indici di flogosi e transaminasi nella norma, sierologia per HSV 1-2, adenovirus ed EBV negativa in 4ª giornata. L'ecografia addominale non ha mostrato rilievi patologici.



La coltura dei tamponi vaginali è risultata negativa per batteri e miceti. Alla visita di controllo la bambina era apiretica, il dolore vulvare risultava notevolmente migliorato e, all'esame dei genitali esterni, la lesione ulcerativa di sinistra era pressoché scomparsa, mentre quella di destra ricoperta da crosta risultava in via di risoluzione. Sorprendentemente, la PCR eseguita sui tamponi lesionali prelevati il giorno dell'accesso in PS e su sangue in un secondo momento è risultata positiva per EBV con anche successiva sierconversione in 19ª giornata. Abbiamo, quindi, concluso per ulcera di Lipschütz in corso di infezione primaria da EBV.

#### Discussione

La diagnosi differenziale delle ulcere genitali nelle bambine e giovani donne è ampia e comprende malattie infettive, sessualmente trasmesse e non, patologie sistemiche, neoplasie e reazioni ai farmaci (Tabella 1). Dai tempi della loro prima descrizione fatta da Lipschütz, per le ulcere genitali non sessualmente trasmesse sono state riconosciute diverse eziologie infettive: EBV, CMV, *Salmonella*, influenza A, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma*, Parvovirus B19, Streptococco A, morbillo. In particolare, EBV viene segnalato in letteratura come una delle cause principali delle ulcere di Lipschütz, con un tasso di associazione di circa 30% [1]. Nelle casistiche riportate le ulcere EBV-associate sono più frequenti nelle femmine con una mediana di età di 14,5 anni [2]. Questo dato correla nei Paesi industrializzati con il gruppo di età maggiormente a rischio di contrarre mononucleosi infettiva, dove più del 50% degli adolescenti sfuggono all'infezione durante la prima infanzia.

Si suppone attualmente che l'EBV possa raggiungere la mucosa genitale durante l'infezione acuta tramite infiltrazione linfocitaria, per via ematogena, attraverso le urine, fluido cervicovaginale o come autoinoculo con la saliva. Una volta raggiunta la mucosa dell'area genitale, l'EBV può causare ulcerazioni con uno dei seguenti meccanismi: risposta citotossica immuno-mediata al virus, deposizione di immunocomplessi (ipersensibilità di tipo III) o citolisi diretta indotta dalla replicazione del virus nei cheratinociti vulvari [3].

Le ulcere di Lipschütz si presentano come lesioni singole o multiple, con bordi rilevati e ben demarcati. Spesso sono ricoperte

TABELLA 1. Diagnosi differenziale delle ulcere genitali acute nell'adolescente

Infezione sessualmente trasmessa	- Herpes simplex - Sifilide - Linfogramuloma venereo - Cancroide - HIV
Infezione non sessualmente trasmessa	- Herpes simplex - EBV - Citomegalovirus - Influenza A - Paratifo
Malattie sistemiche	- Crohn - Neutropenia ciclica - PFAPA - MAGIC (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage) - Deficit di Fe, folati, B12 - Behçet - Pemfigo e pemfigoide - Aftosi semplice e complessa
Ormono-correlata	- Dermatite autoimmune progestinica - Ipersensibilità agli estrogeni
Reazione a farmaci FANS	- Dermatite da contatto o irritativa
Neoplasie	- Linfoma/leucosi
Trauma	- Corpo estraneo - Trauma sessuale - Lesione da caustici

dall'essudato di fibrina o da un'escara con marcato eritema ed edema perilesionale. Le dimensioni variano superando a volte 1 cm. Il dolore è sempre presente ed è intenso. Si associano spesso malessere, febbre, astenia, mialgia, cefalea, faringite, tonsillite e linfadenomegalia. Tipicamente interessano il versante mediale delle piccole labbra, ma possono trovarsi anche a livello delle grandi labbra, perineo e nella vagina. Quando multiple possono essere mono o bilaterali e sono comuni anche le lesioni "kissing" bilaterali.

Tutti i bambini con ulcere genitali acute richiedono una valutazione globale finalizzata in primis all'esclusione delle condizioni di abuso. Le infezioni sessualmente trasmesse devono essere sempre prese in considerazione indipendentemente dall'età: HSV, sifilide primaria (però, le ulcere sifilitiche sono spesso non dolenti), HIV. L'esame obiettivo deve essere focalizzato all'esclusione di altre patologie sistemiche, con particolare attenzione ai sintomi oculari, neurologici, gastrointestinali e genitourinari, ricerca di lesioni orali o cutanee. È utile uno screening laboratoristico di base con principali sierologie, colture batteriche e virali o PCR sulle lesioni. Come dimostra il nostro caso e alcu-

ni reports clinici [4], la sierologia per EBV può risultare negativa all'esordio delle ulcere. Quindi, noi raccomandiamo un secondo test sierologico di controllo nei casi dubbi e/o la ricerca del genoma virale con PCR sulle lesioni o su sangue per una diagnosi precoce.

Il trattamento è sintomatico e si basa sulle applicazioni di anestetici locali (lidocaina), soprattutto prima della minzione, e analgesici sistemici per il controllo del dolore. Le ulcere di Lipschütz sono una condizione autolimitante con risoluzione spontanea senza reliquati in 2-6 settimane.

✉ [felicita2001@ukr.net](mailto:felicita2001@ukr.net)

1. Török L, Domján K, Faragó E. Ulcus vulvae acutum. *Cutis* 2000;65:387-9.
2. Halvorsen JA, Brevig T, Aas T et al. Genital ulcers as initial manifestation of Epstein-Barr virus infection: two new cases and a review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2006;86:439-442.
3. Hall LD, Eminger LA, Hesterman KS, et al. Epstein-Barr virus: Dermatologic associations and implications. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(1):1-19.
4. Lorenzo CV, Robertson WS. Genital ulceration as presenting symptom of infectious mononucleosis. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18:67-68.