



## **Variabili predittive di atelettasia polmonare quale complicanza di polmonite in età pediatrica: studio caso-controllo**

Tiziana Boggini<sup>1</sup>, Silvia Caimmi<sup>1</sup>, Antonietta Marchi<sup>1</sup>,  
Carmine Tinelli<sup>2</sup>, Lucia Bianchi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia,*

<sup>2</sup>*Direzione Scientifica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, e*

<sup>3</sup>*Pediatria, Ospedale Civile, Voghera (PV), Italia*

---

### ***Variabili predittive di atelettasia polmonare quale complicanza di polmonite in età pediatrica: studio caso-controllo***

L'atelettasia polmonare è una delle possibili complicanze di polmonite. Il presente studio ha avuto lo scopo di andare ad identificare se ci siano delle eventuali variabili predittive che aumentino il rischio di polmonite complicata in atelettasia. Si è effettuato uno studio caso-controllo confrontando 8 casi di polmonite complicata in atelettasia con 5 controlli ciascuno con polmonite non complicata e, come variabili predittive di rischio, si sono prese in considerazione: patologie materne in gravidanza, sofferenza fetale acuta, età gestazionale, peso alla nascita, sesso, primogenitura o stato di figlio unico, tipologia di allattamento, numero di individui conviventi con il probando ed età materna al momento del ricovero. Il rischio maggiore è emerso per le variabili sofferenza fetale acuta alla nascita, sesso femminile del probando e, soprattutto, condizione di primogenitura o stato di figlio unico. Quest'ultimo dato può essere dovuto sia all'ambiente, più protetto da parte dei genitori, ma anche, da recenti studi sul rapporto materno-fetale, al microambiente uterino, immunologicamente più sterile rispetto a quello dei figli successivi al primo, in cui vivono i primogeniti o figli unici.

### ***Predictors of pulmonary atelectasis as a complication of pneumonia in children: case-control study***

The pulmonary atelectasis is one of the possible complications of pneumonia. The present study was aimed to identify whether there are any predictor variables that increase the risk of complicated pneumonia with atelectasis. It has carried out a case-control study comparing 8 cases of complicated pneumonia with atelectasis and 5 controls each with uncomplicated pneumonia and, as predictors of risk, have been considered: maternal diseases during pregnancy, acute fetal distress, gestational age, weight at birth, sex, primogeniture or state of only child, type of feeding, number of individuals living with the probing and maternal age at the time of admission. The increased risk was found with the variables: acute fetal distress, female probing and, above all, primogeniture condition or state of only child. This may be due both to the environment, more protected from the parents, but also, by recent studies on the relationship between mother and fetus, the uterine microenvironment, immunologically more sterile than that of children after the first, in which the firstborn or the only child lives.

---

## **Introduzione**

L'atelettasia è una condizione caratterizzata da collasso e mancata ventilazione di una regione del parenchima polmonare (Figura 1). Questa condizione patologica non è mai espressione di un disordine primitivo ma è sempre associata ad affezioni toraco-polmonari sottostanti che comportano atelettasia attraverso ostruzione delle vie aeree, compressione (estrinseca bronchiale, intratoracica o da difetti della parete toracica e malattie neuromuscolari) oppure aumentata tensione superficiale intralveolare da difetto o disfunzione del surfattante.

Il presente studio prende in considerazione in particolar modo l'atelettasia polmonare associata a focolaio broncopneumonico, che è dovuta a tre principali meccanismi eziopatogenetici. Il primo, universalmente riconosciuto, è quello ostruttivo legato a tappi di muco, con sintomi che dipendono dalla rapidità dell'occlusione bronchiale e dall'estensione del collasso polmonare. Il secondo meccanismo, tuttora oggetto di studio, è quello legato all'aumentata tensione superficiale intralveolare e bronchiolare da deficit od inattivazione del surfattante, indotto dalla patologia infettiva polmonare sottostante [1]. Alcuni studi hanno mostrato un'alterazione nella sintesi e nella composizione del surfattante, a carico della componente proteica e lipidica, in corso di processi flogistici delle basse vie aeree; ciò è verosimilmente da ricondursi all'afflusso di proteine plasmatiche negli spazi aerei, alla proteolisi intralveolare ed al danno degli pneumociti di II tipo [2-4]. Altri lavori hanno dimostrato un difetto funzionale del surfattante in corso di polmonite conseguente ad incrementato rilascio di fosfolipasi A2 da parte delle cellule infiammatorie durante il processo flogistico; ciò porterebbe all'idrolisi della dipalmitoilfosfatidilcolina, il principale componente tensioattivo del surfattante [5]. Infine, più raramente, l'atelettasia può dipendere da una compressione estrinseca da parte di linfonodi ingranditi o ascessi parenchimali.

## **Scopo del lavoro**

Studi precedenti hanno cercato di identificare eventuali fattori che potessero influenzare l'evoluzione clinica dei quadri di polmonite in termini di morbilità e mortalità. Sono stati considerati l'eziologia microbiologica della polmonite, il sesso, l'età del probando, il peso alla nascita, fattori nutrizionali e socioeconomici, l'età materna, l'allattamento materno o artificiale e le condizioni domiciliari di affollamento [6-9]. Da qui è nato il razionale del nostro studio: tentare di associare alcune variabili quantitative e qualitative al rischio aumentato di sviluppare atelettasia polmonare in pazienti pediatrici affetti da flogosi delle basse vie aeree. Si tratta di uno studio di tipo osservazionale analitico, nello specifico uno studio caso-controllo retrospettivo, volto a valutare il ruolo di uno o più fattori di rischio nell'eziopatogenesi dell'atelettasia polmonare mediante la stima del rischio relativo (RR) attraverso il calcolo dell'odds ratio (OR). L'intento è quello di identificare variabili prenatali, perinatali e postnatali, personali, familiari ed ambientali, predittive di polmonite complicata; in particolar modo, lo studio è finalizzato al confronto fra casi pediatrici affetti da atelettasia polmonare associata a polmonite e controlli con solo focolaio broncopneumonico in assenza di provata atelettasia.

## **Materiali e metodi**

È stato effettuato uno studio retrospettivo (caso-controllo); sono stati considerati eleggibili i pazienti pediatrici ricoverati nel periodo 1/04/2011 - 31/03/2012 presso il Reparto di Degenza del Dipartimento

di Scienze Pediatriche dell'Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. Nell'intervallo di tempo considerato sono stati ricoverati 1433 bambini di cui 334 con affezioni a carico delle basse vie aeree e nello specifico 218 polmoniti, 39 bronchioliti, 39 bronchiti, 25 casi di broncospasma, 10 atelettasie, 2 casi di pneumotorace e 1 attacco acuto di asma (Figura 2). Si può affermare che, nel periodo di tempo considerato, la prevalenza di atelettasia è stata pari a 0.7% di tutti i ricoverati, 3% dei pazienti con affezioni delle basse vie aeree. Dei 10 pazienti con atelettasia, 2 quadri erano riconducibili alla presenza di un corpo estraneo (arachide e noce) ed 8 si associavano a polmonite; ai fini della nostra ricerca, si è deciso di considerare questi ultimi quali casi del nostro studio retrospettivo. Se consideriamo quindi i casi totali di polmonite (226, di cui 218 senza atelettasia ed 8 con atelettasia quale complicanza), possiamo calcolare che le polmoniti che si sono complicate con atelettasia rappresentano il 3,5% dei bambini ricoverati per focolaio broncopneumonico.

Sono stati pertanto arruolati 8 casi, 6 femmine e 2 maschi, che presentavano un quadro di atelettasia polmonare, radiograficamente accertata, secondaria a focolaio broncopneumonico. Ad ogni caso sono stati assegnati 4-5 controlli affetti da polmonite in assenza di evidente atelettasia polmonare. Al fine di limitare i bias di selezione, data la relativa esiguità del campione in esame, è stata utilizzata la tecnica dell'appaiamento (matching); si è stabilito di arruolare una popolazione di controllo il più possibile omogenea con i probandi, in termini di età alla diagnosi ( $\Delta=\pm 1$ anno) e di epoca di ricovero ( $\Delta t=\pm 1$  mese). Partendo dal presupposto che la maturità immunologica sia direttamente proporzionale all'età del paziente e che la polmonite sia una comorbidità di natura infettiva con picco di incidenza nei mesi più freddi dell'anno, abbiamo ipotizzato che altri fattori possano essere strettamente implicati nell'evoluzione della polmonite in atelettasia. A partire dalla popolazione in esame, sono state considerate variabili inerenti il periodo precedente lo stato morboso dei pazienti (prenatale, perinatale e postnatale); nello specifico sono stati considerati: patologie materne in gravidanza, sofferenza fetale acuta, età gestazionale, peso alla nascita, sesso, primogenitura o stato di figlio unico, tipologia di allattamento (materno o artificiale), numero di individui conviventi con il probando, età materna al momento del ricovero (Tabella 1). Le patologie materne insorte in gravidanza, considerate utili ai fini del nostro studio, sono state: diabete gestazionale, ipertensione, patologie tiroidee ed autoimmuni. In nessuno dei due gruppi erano presenti condizioni cliniche materne pregravidiche che potessero condizionare lo stato di salute materno, l'andamento della gravidanza, il benessere e la crescita del feto o che comportassero l'assunzione di terapie specifiche dotate di potenziali effetti collaterali su madre e nascituro. Data l'esiguità del campione in esame e non essendo emersi, ad una prima valutazione, elementi significativi che potessero giustificare l'analisi distinta di ogni patologia materna nel gruppo dei casi e dei controlli, si è ritenuto opportuno riunire le diverse affezioni materne in un'unica categoria di rischio. Relativamente alla modalità di allattamento, è stato considerato come allattato al seno un bambino che abbia ricevuto un allattamento materno esclusivo per i primi 6 mesi di vita. I dati raccolti sono stati attinti dalle cartelle cliniche dei pazienti ricoverati ed inseriti in un database di excel per la successiva elaborazione statistica, effettuata presso l'Unità di Biometria della Direzione Scientifica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. I dati sono stati analizzati mediante il calcolo dell'odds ratio, con intervallo di confidenza al 95% e significatività statistica per valori di p-value <0.05. Per quanto riguarda le variabili quantitative, numerosità familiare ed età materna al ricovero, si è preferito effettuare il calcolo della media con la rispettiva deviazione standard e successivamente estrapolarne OR e p-value. Le differenze tra casi e controlli sono state analizzate utilizzando modelli uni- e multivariati di regressione logistica condizionale. Tutti i test sono a due code e il livello di significatività scelto è stato quello usuale del 5%. Le analisi sono state effettuate con il software Stata versione 10.0 (Stata Corporation, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845, USA).

## Risultati

I risultati della casistica e dell'analisi statistica sono riportati rispettivamente nelle tabelle 1 e 2. Come si evince dall'analisi dei dati, vi è un maggior rischio di malattia (polmonite complicata da atelettasia) nei pazienti con storia di sofferenza fetale acuta: essendo il p-value molto piccolo ed OR pari a 3.6, è ragionevole pensare che il dato ottenuto sia attendibile e dotato di una certa significatività statistica. Anche il sesso femminile costituisce un fattore predisponente (OR>1) con una certa significatività statistica (p-value 0.174). Un importante fattore di rischio di atelettasia polmonare è risultata essere la primogenitura e la condizione di figlio unico: il rischio di malattia è risultato essere particolarmente e significativamente (p-value 0.059, OR 9.11) più alto nei bambini primogeniti o figli unici rispetto ai pazienti con almeno un fratello o una sorella più grandi. Il rischio è maggiore anche laddove vi sia un'anamnesi gravidica positiva per le patologie prese in esame, un peso alla nascita inferiore ai 2500 grammi e l'allattamento artificiale, ma non vi è una significatività statistica soddisfacente per queste variabili. L'età materna al momento del ricovero è sovrapponibile nei due gruppi (OR 1.06); tuttavia, per quanto p-value >0.05, i risultati emersi consentono di affermare che vi sia il 6% in più di rischio di essere caso per ogni anno in più di età della madre. Infine, dall'analisi effettuata, emerge che la prematurità del probando e l'elevato numero di componenti familiari conviventi con il paziente non costituiscono maggior rischio di sviluppare atelettasia nei casi rispetto ai controlli.

## Discussione

Il presente studio ha avuto come finalità quella di indagare, nella popolazione pediatrica, un particolare tipo di complicanza di polmonite, l'atelettasia polmonare. In particolare, ci siamo interessati all'individuazione e all'analisi di variabili quali-quantitative personali, familiari ed ambientali che possano essere associate a maggior rischio di sviluppo della complicanza in esame. Dall'analisi dei risultati ottenuti si può concludere che, per quanto riguarda patologie materne insorte in gravidanza, età gestazionale, peso alla nascita, tipologia di allattamento, numerosità familiare ed età materna al momento del ricovero, non è stato possibile stabilire alcuna correlazione statisticamente significativa tra tali variabili ed il maggior rischio di sviluppare atelettasia polmonare, quale complicanza di polmonite nel bambino. Le evidenze più interessanti sono emerse per le variabili sofferenza fetale acuta, sesso del probando e, soprattutto, condizione di primogenitura o stato di figlio unico. È risultato esserci un maggior rischio di polmonite complicata con atelettasia nei pazienti con storia di sofferenza fetale acuta. Inoltre, dal confronto tra il gruppo dei casi e quello dei controlli rispetto alla variabile sesso del paziente, emerge che il sesso femminile costituisce un fattore predisponente lo sviluppo di atelettasia polmonare in corso di focolaio broncopneumonico. Infine, la primogenitura o la condizione di figlio unico sono risultati essere un importante fattore di rischio di atelettasia polmonare. A spiegazione di ciò si può pensare che, se è vero che bambini piccoli frequentanti l'asilo o conviventi con fratelli maggiori scolarizzati siano più a rischio di eventi flogistico-infettivi precoci veicolati da altri bambini o dai fratelli stessi [10-12], è altrettanto vero che genitori di primogeniti e soprattutto figli unici tendono ad avere un atteggiamento molto protettivo nei loro confronti, limitandone l'esplorazione del mondo circostante e quindi l'adeguato esercizio dei meccanismi di difesa del sistema immunitario [13]. Inoltre, recenti studi sul rapporto materno-fetale [14] identificano come questo si instauri in modo diverso dalla prima gravidanza alle successive ed andrebbe rafforzandosi con le gestazioni. Il *déjà-vu* materno nei confronti del patrimonio genetico del partner, incontrato in occasione della prima gravidanza, rafforzerebbe il potenziale immunitario della madre che trasmette ai figli successivi un vigore

immunologico crescente. Il primogenito vivrebbe quindi in un microambiente uterino immunologicamente più sterile rispetto a quello dei secondo-terzogeniti e questo limiterebbe la capacità di rispondere agli insulti stressanti del repertorio patogenetico ambientale dei primissimi anni di vita. Quest'ultimo risultato, così fortemente significativo rispetto alle altre variabili nella nostra analisi statistica, è stato inaspettato e potrà essere preso in considerazione nell'indirizzare i futuri studi sul rapporto immunologico materno-fetale e sul sistema immunitario in generale.

## Tabelle e figure

**Tabella 1. Statistica descrittiva (frequenza assoluta e relativa per le variabili categoriche, media e deviazione standard per quelle continue) per le diverse variabili predittive per l'analisi di rischio prese in esame.**

VARIABILI IN ESAME	Caso	Controllo	Totale
<b>Patologie in gravidanza</b>			
<i>Assenti</i>	36 (90%)	6 (75%)	42 (87.5%)
<i>Presenti</i>	4 (10%)	2 (25%)	6 (12.5%)
<b>Sofferenza fetale acuta</b>			
<i>Assente</i>	35 (87.5%)	5 (62.5%)	40 (83.3%)
<i>Presente</i>	5 (12.5%)	3 (37.5%)	8 (16.7%)
<b>Età gestazionale</b>			
$\geq 37$ WG	32 (80%)	6 (75%)	38 (79.2%)
$< 37$ WG	8 (20%)	2 (25%)	10 (20.8%)
<b>Peso alla nascita</b>			
$\geq 2500$ gr	35 (87.5%)	6 (75%)	41 (85.4%)
$< 2500$ gr	5 (12.5%)	2 (25%)	7 (14.6%)
<b>Sesso</b>			
<i>F</i>	19 (47.5%)	6 (75%)	25 (52.1%)
<i>M</i>	21 (52.5%)	2 (25%)	23 (47.9%)
<b>Primogenitura</b>			
<i>No</i>	18 (45%)	1 (12.5%)	19 (39.6%)
<i>Sì</i>	22 (55%)	7 (87.5%)	29 (60.4%)
<b>Tipologia di allattamento</b>			
<i>Artificiale</i>	13 (32.5%)	3 (37.5%)	16 (33.3%)
<i>Materno</i>	27 (67.5%)	5 (62.5%)	32 (66.7%)
<b>Numero componenti della famiglia</b>	4.5 ( $\pm 2.31$ )	4.5 ( $\pm 2.45$ )	4.5 ( $\pm 2.31$ )
<b>Età materna al momento del ricovero</b>	32.1 ( $\pm 6.62$ )	33.8 ( $\pm 6.58$ )	32.4 ( $\pm 6.58$ )

**Tabella 2. Analisi di rischio per polmonite complicata in atelettasia tra casi e controlli.**

VARIABILI IN ESAME	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	95% C.I.
<b>Patologie in gravidanza</b>	3.123	3.223	1.10	0.270	0.413-23.597
<b>Sofferenza fetale acuta</b>	3.672	3.071	1.56	0.120	0.713-18.913
<b>Età gestazionale alla nascita</b>	1.298	1.136	0.30	0.765	0.234-7.212
<b>Peso alla nascita</b>	2.246	2.103	0.86	0.387	0.359-14.075
<b>Sesso del paziente</b>	3.382	3.031	1.36	0.174	0.584-19.585
<b>Primogenitura</b>	9.114	10.673	1.89	0.059	0.918-90.464
<b>Allattamento al seno</b>	0.822	0.619	-0.26	0.794	0.188-3.594
<b>Numero componenti famiglia</b>	0.808	0.342	-0.5	0.614	0.353-1.851
<b>Età materna al momento del ricovero</b>	1.066	0.846	0.8	0.423	0.912-1.245



Figura 1. Immagine radiografica di atelettasia a livello lobare superiore destro.

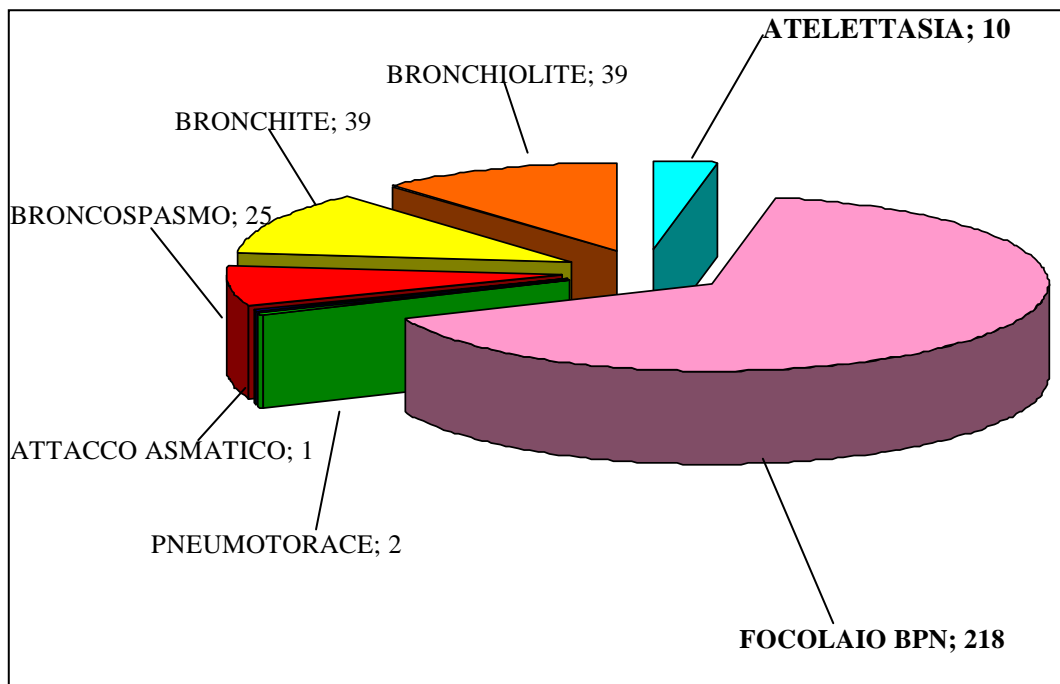


Figura 2. Casistica delle patologie delle basse vie aeree tra i ricoverati presso il Reparto della Clinica Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia nel periodo considerato.

### **Bibliografia**

1. Griese M. Pulmonary surfactant in health and lung diseases: state of the art. *Eur Respir J* 1999;13:1455-1476.
2. Gunther A, Siebert C, Schmidt R et al. Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:176-184.
3. Mander A, Langton-Hewer S, Bernhard W et al. Altered phospholipid composition and aggregate structure of lung surfactant is associated with impaired lung function in young children with respiratory infections. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:714-721.
4. LeVine AM, Lotze A, Stanley S et al. Surfactant content in children with inflammatory lung disease. *Crit Care Med* 1996;24:1062-1067.
5. Ackerman SJ, Kwatia MA, Doyle CB et al. Hydrolysis of surfactant phospholipids catalyzed by phospholipase A2 and eosinophil lysophospholipases causes surfactant dysfunction: a mechanism for small airway closure in asthma. *Chest* 2003;123:355.
6. Virkki R, Juven T, Mertsola J et al. Radiographic follow-up of pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:223-227.
7. Surén P, Try K, Eriksson J et al. Radiographic follow-up of community-acquired pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2008;97:46-50.
8. Riccetto AG, Zambom MP, Pereira IC et al. Influence of socioeconomic and nutritional factors on the evolution to complications in children hospitalized with pneumonia. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49:191-195.
9. Tiewsoh K, Lodha R, Pandey RM et al. Factors determining the outcome of children hospitalized with severe pneumonia. *BMC Pediatr* 2009;23:9-15.
10. Koopman LP, Smit A, Heijnen ML et al. Respiratory infections in infants: interaction of parental allergy, child care, and siblings. The PIAMA study. *Pediatrics* 2001;108:943-948.
11. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-543.
12. Mattes J, Karmaus W, Storm van's Gravesande K et al. Pulmonary function in children of school age is related to the number of siblings in their family. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:414-417.
13. Wichmann J, Wolvaardt JE, Maritz C et al. Household conditions, eczema symptoms and rhinitis symptoms: relationship with wheeze and severe wheeze in children living in the Polokwane area, South Africa. *Maternal Child Health J* 2009;13:107-118.
14. Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system - from foetus to toddler. *Acta Paediatr* 2012;101:120-127.