

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

LE MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI IN ETÀ PEDIATRICA (CHILDs)

La diagnosi delle chILDs

Trattamento delle interstiziopatie polmonari
nell'età pediatrica

Un bambino con tachipnea

Caso Clinico: Juvenile Systemic Sclerosis con iniziale
interessamento polmonare

La bronchiolite obliterante: cosa c'è di nuovo!

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

FAQ- Frequently Asked Questions

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

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



INDICE

Editoriale

View Point

Deborah Snjders

La diagnosi delle chILDs

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

Trattamento delle interstiziopatie polmonari nell'età pediatrica

Roberta Cenedese, Martina Lazzarin, Snijders Deborah

CASI CLINICI

Un bambino con tachipnea

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

Juvenile Systemic Sclerosis con iniziale interessamento polmonare

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

La bronchiolite obliterante: cosa c'è di nuovo!

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

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

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

Un caso di Churg-Strauss"

Paola Gallo, Alessandra Iacono, Lisa Pecorari

FAQ- FREQUENTLY ASKED QUESTIONS

Deborah Snjders

HIGHLIGHT FROM PRAGUE - INTERNATIONAL MEETING COST

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

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

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

Matthias Griese

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

Deborah Snjders

Pneumologia Pediatria

Volume 17, n. 68 - dicembre 2017

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e

Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2017 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di dicembre 2017

3

7

14

23

28

33

44

51

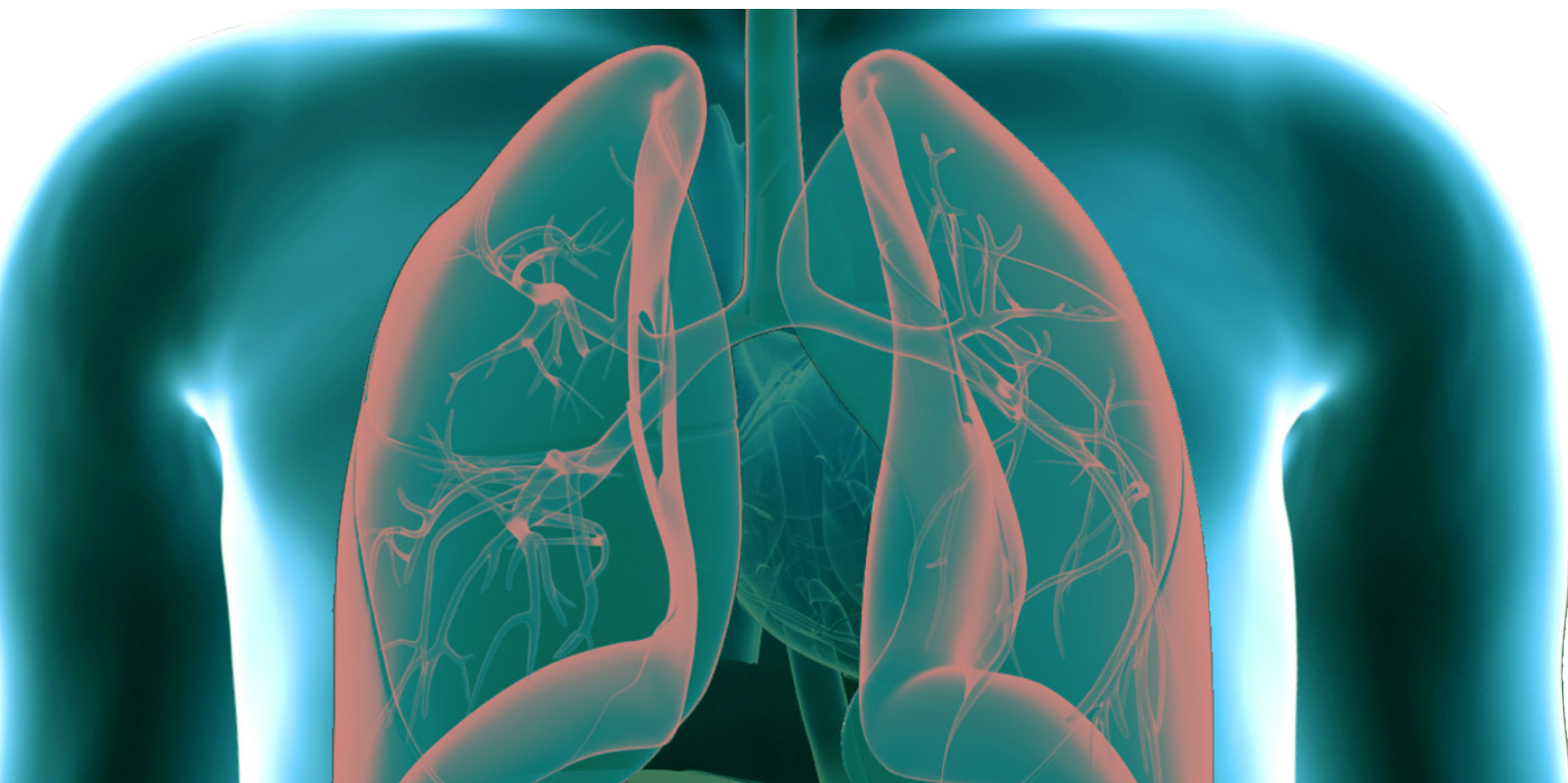
55

58

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

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

Casi clinici



La bronchiolite obliterante: cosa c'è di nuovo!

Obliterative bronchiolitis: what's new!

Vittorio Romagnoli, Alessandro Volpini, Silvia Angeloni, Federica Zallocco, Salvatore Cazzato
Dipartimento Materno-Infantile, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi",
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona

Corrispondenza: Salvatore Cazzato **email:** salvatore.cazzato@gmail.com

Riassunto: La bronchiolite obliterante (BO) o bronchiolite costrittiva è una patologia polmonare cronica secondaria ad un danno a carico delle basse vie aeree. Nel bambino la BO si riscontra più comunemente a seguito di un insulto infettivo oppure dopo trapianto polmonare o di cellule staminali emopoietiche come espressione della reazione del trapianto verso l'ospite. Il decorso clinico è solitamente verso una forma respiratoria di moderata severità, mentre la progressione verso un'insufficienza respiratoria con esito fatale è relativamente rara.

La diagnosi si basa su un'accurata valutazione dei dati anamnestici e clinico-funzionali, in associazione alle alterazioni evidenziabili alla tomografia computerizzata polmonare. Le prove di funzionalità respiratoria mostrano un quadro ventilatorio ostruttivo irreversibile.

Il trattamento è ad oggi ancora poco codificato e principalmente di supporto, ma nuove strategie terapeutiche immunosoppressive appaiono in grado di modificare la storia naturale della malattia, migliorando sopravvivenza e morbilità. Tuttavia, la ridotta tolleranza all'esercizio fisico e le riacutizzazioni infettive tendono a persistere nella maggior parte dei casi e, unitamente al declino progressivo della funzione respiratoria, rendono incerta la prognosi a lungo termine della malattia.

Parole chiave: bronchiolite obliterante, trapianto di cellule staminali emopoietiche, trapianto polmonare.

Summary: Bronchiolitis obliterans (BO), also known as constricting bronchiolitis, is a chronic pulmonary disease due to a previous respiratory lower airways injury. In children, BO is most commonly seen after an acute infectious insult or after lung or hematopoietic stem cell transplantation as an expression of the graft versus host disease. The clinical course is usually characterized by a moderate respiratory disease, while progression to respiratory failure with fatal outcome is relatively rare.

Diagnosis is based on a detailed history and a comprehensive clinical evaluation associated with suggestive imaging features. Respiratory function tests show an irreversible obstructive pattern.

Data on the treatment are still scarce, but new immunosuppressive therapies seem to be able to modify the disease outcomes, with improved survival and morbidity. However, reduced exercise tolerance and infectious exacerbations tend to persist in most cases, leading to a gradual decline of respiratory function and making the long-term prognosis of the disease still uncertain.

Key words: obliterative bronchiolitis, hematopoietic stem cell transplantation, pulmonary transplantation.

CASO CLINICO

Una bambina di otto anni è giunta alla nostra osservazione per tosse persistente, infezioni respiratorie ricorrenti ed episodi di dispnea acuta dal secondo anno di vita. All'età di tredici mesi aveva contratto un'infezione da virus del morbillo complicata da polmonite. All'esame obiettivo si rilevava la presenza di rantoli crepitanti ad entrambe le basi polmonari unitamente a sibili/fischi prevalentemente espiratori. Le prove di funzionalità respiratoria hanno evidenziato una disfunzione ventilatoria di tipo ostruttivo (FEV_1 , 47% del predetto; FEF_{25-75} , 36% del predetto; RV/TLC, 130%) con parziale risposta al test di broncodilatazione, *air-trapping* e ridotta diffusione alveolo-capillare del CO. La radiografia del torace evidenziava diffusa iper-diafania ed *air-trapping* in espirazione. Alla tomografia computerizzata polmonare si sono riscontrate aree di bassa attenuazione bilateralmente, in assenza del normale gradiente di attenuazione antero-posteriore, e circolazione polmonare periferica significativamente ridotta. In espirazione si

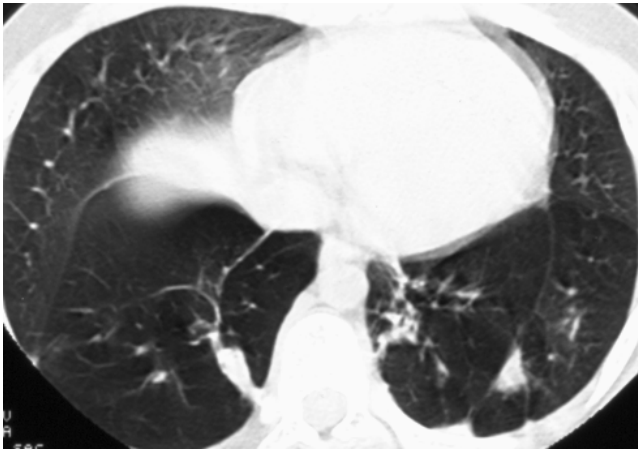


Fig. 1. Tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace. Sono evidenti le tipiche alterazioni della bronchiolite obliterante, caratterizzate da zone patologiche di ridotta attenuazione e bronchiectasie cilindriche bilaterali ai lobi inferiori.

confermava il severo intrappolamento aereo con presenza di minime bronchiectasie cilindriche ad entrambi i lobi inferiori (figura 1). Gli esami ematochimici non hanno mostrato alterazioni significative. L'analisi del liquido di lavaggio bronco-alveolare (BAL) ha evidenziato un marcato incremento della cellularità totale, con significativo aumento della percentuale di neutrofilo (51%) e lieve incremento della quota dei linfociti (15%). Le cellule epiteliali erano inferiori al 5% delle cellule totali. L'analisi delle popolazioni linfocitarie ha documentato una marcata espansione delle cellule CD8+ (52%), un ridotto rapporto CD4/CD8 (0.40) ed un aumento delle cellule CD19+ (20%). Tutte le indagini microbiologiche eseguite sono risultate negative.

DISCUSSIONE

Il caso descritto rappresenta un esempio di bronchiolite obliterante (BO) che consegue ad una infezione da virus del morbillo complicata da polmonite (1). La persistenza della sintomatologia clinica a distanza dall'episodio infettivo iniziale ha indotto a eseguire approfondimenti diagnostici mirati, che hanno permesso di escludere difetti immunologici, cardiopatie o altre patologie croniche ostruttive, quali fibrosi cistica e discinesia ciliare primitiva, e porre diagnosi di BO post-infettiva. La tomografia computerizzata ha fornito indicazioni rilevanti, evidenziando reperti compatibili con la diagnosi di BO: aree iper-lucenti bilaterali con oligoemia diffusa ed intrappolamento aereo durante l'espiazione (2). Tale quadro è generalmente descritto in letteratura come *mosaic oligoemia*, che si distingue dal pattern *ground-glass*, più tipico delle patologie polmonari interstiziali, caratterizzato dall'assenza di intrappolamento aereo nelle aree iper-lucenti (che rappresentano aree di parenchima polmonare sano) e dal calibro vasale conservato.

Lo studio citologico eseguito su BAL, rappresentativo di cellule provenienti dalle vie aeree centro-lobulari, ha evidenziato un aumento della cellularità totale, con evidente neutrofilia e lieve incremento linfocitario. Data l'assenza di processi infettivi, documentata dalla negatività degli esami colturali eseguiti, questo profilo citologico suggerisce una reazione immune persistente a livello polmonare, verosimilmente alla base dello sviluppo del danno epiteliale polmonare successivo all'insulto infettivo iniziale.

DEFINIZIONE E FISIOPATOLOGIA

Il termine "bronchiolite obliterante" è stato originariamente coniato in ambito anatomo-patologico per descrivere due distinti *pattern* di patologia a carico delle piccole vie aeree: il primo caratterizzato da polipi intra-luminali a livello delle piccole vie, poi definito "bronchiolite obliterante con polmonite in organizzazione" o "polmonite criptogenica in organizzazione", il secondo caratterizzato da infiammazione sub-epiteliale, proliferazione di mio-fibroblasti e deposizione di tessuto di granulazione endo-bronchiale con restringimento fibrotico dei bronchioli, conosciuto come "bronchiolite obliterante" o "bronchiolite costringitiva". Il termine "sindrome da bronchiolite obliterante" viene utilizzato in caso di difetto ventilatorio ostruttivo a seguito di trapianto d'organo, in particolare di polmone o midollo osseo (3).

Nel bambino la BO si riscontra più comunemente a seguito di un episodio infettivo, solitamente di natura virale, a carico delle basse vie aeree (polmonite e/o bronchiolite acuta) contratto

nei primi anni di vita (2, 4). La BO può, inoltre, manifestarsi a seguito di un trapianto di polmone, quale espressione della reazione dell'ospite verso il trapianto, oppure di cellule staminali emopoietiche [*hematopoietic stem cell transplantation* (HSCT)], in quest'ultimo caso come espressione della reazione del trapianto verso l'ospite [*graft versus host disease* (GVHD)] (5). Una varietà di condizioni possono associarsi allo sviluppo di BO, come l'esposizione a fumi o gas tossici, disordini sistemici quali le malattie del tessuto connettivo o altri disordini come la sindrome di Stevens-Johnson (tabella 1). Le manifestazioni cliniche dei pazienti con BO sono caratterizzate da progressiva dispnea e tosse solitamente non produttiva per un periodo superiore a settimane o mesi, con associate alterazioni della funzionalità respiratoria di tipo ostruttivo.

Tab. 1. Etiologia ed entità cliniche associate a bronchiolite obliterante (modificata da voce bibliografica 2).
Post-infettiva
○ Adenovirus (Ad3, Ad7, Ad11 e Ad21)
○ Influenza
○ Para-influenza
○ Morbillo
○ Mycoplasma pneumoniae
○ Chlamydia pneumoniae
<i>Graft versus host disease</i> da trapianto allogenico di cellule staminali emo-poietiche
Rigetto cronico da trapianto di polmone
Inalazione di gas tossici
○ Diossido di azoto (NO ₂)
○ Ammoniaca (NH ₃)
○ Mostarde azotate
○ Diacetile
Malattie del collagene
○ Artrite reumatoide
○ Lupus eritematoso sistemico
Sindrome di Stevens-Johnson
Polmonite da ipersensibilità
Farmaci
○ Penicillamina

L'esordio della BO post-infettiva non differisce nella presentazione iniziale da quella dell'episodio infettivo scatenante, ma, a seguito dell'evento acuto, il distress respiratorio e l'ipossiemia tendono a persistere per mesi o addirittura per anni (6). Sebbene condizioni differenti possano associarsi alla BO e il meccanismo patogenetico non sia ancora ben chiaro, sembra che indipendentemente dal tipo di insulto iniziale la risposta immunitaria mediata da neutrofili e linfociti abbia un ruolo chiave nello sviluppo della malattia, come documentato dall'analisi citologica del BAL (7, 8).

PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

Numerose sono le controversie presenti in letteratura riguardo il trattamento della BO in età pediatrica.

La maggior parte degli studi disponibili riguarda il trattamento delle forme post-trapianto polmonare o di midollo osseo. Il cardine del trattamento consiste in una terapia immunosoppressiva con utilizzo di steroidi, inibitori della calcineurina e inibitori della sintesi delle purine (tabella 2) (2, 3, 5, 9).

Tab. 2. Farmaci e meccanismo di azione.	
Steroidi	Azione diretta o indiretta attraverso il legame con il recettore citosolico, determinando l'induzione o la repressione della trascrizione di specifici geni rispettivamente ad attività antinfiammatoria (trans-attivazione) o pro-infiammatoria (trans-repressione).
Inibitori della calcineurina (ciclosporina, <i>tacrolimus</i> , <i>sirolimus</i>)	Sopprimono l'attivazione dei linfociti T e la proliferazione dei linfociti B dipendenti dai <i>T-helper</i> . Bloccano la trascrizione dei geni delle citochine nei linfociti
Inibitori della sintesi delle purine (azatioprina, micofenolato)	Inibizione della sintesi delle purine e di conseguenza della proliferazione dei linfociti B e T
Anti-TNFα (infliximab, etanercept)	Anticorpi monoclonali specifici ed interferenti con l'attività del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α)
Azitromicina	Macrolide con effetti sul sistema immunitario caratterizzati da riduzione nella produzione di TNF-alfa ed IL-8
Montelukast	Inibitore selettivo dei recettori dei leucotrieni, in particolare del recettore dei cisteinil-leucotrieni di tipo 1

In forma aneddótica sono riportati buoni risultati utilizzando un trattamento con anticorpi monoclonali anti-TNF α (10). L'utilizzo di steroidi, basato sui risultati di studi animali eseguiti negli anni 50 con l'obiettivo di modificare la risposta fibroblastica in fase precoce, è stato ripetutamente riportato in letteratura, seppur con risultati variabili. La terapia con cicli mensili (30 mg/kg/die) di alte dosi di metil-prednisolone si è dimostrata efficace nel ridurre le riacutizzazioni respiratorie ed il tasso di ospedalizzazione e nel migliorare l'ossigenazione e la crescita staturale-ponderale in una popolazione di quaranta bambini con BO, di cui trentasette ad eziologia post-infettiva (11). L'azitromicina somministrata in cicli settimanali di tre giorni è risultata efficace nel migliorare la funzionalità respiratoria in circa il 50% dei pazienti con BO post-trapianto polmonare e, secondo un'analisi retrospettiva, ha determinato un significativo miglioramento nella sopravvivenza (12). Tali effetti sono attribuiti alla riduzione della componente neutrofila a livello delle vie aeree che consegue all'inibizione dell'attività citochinica (in particolare dell'IL-8) indotta dall'azitromicina (13). Altre strategie terapeutiche potenzialmente meno tossiche includono gli antagonisti dei leucotrieni o la combinazione di steroidi inalatori e broncodilatatori (3). Diversi fattori complicano l'interpretazione di questi studi. Innanzitutto, in assenza di *trials* clinici randomizzati controllati, solo piccoli studi retrospettivi hanno valutato l'efficacia delle diverse terapie. Secondariamente, nei vari studi riguardanti il trattamento della BO dopo HSCT, le risposte al trattamento sono state scarsamente definite poiché l'obiettivo primario era la GVHD e non specificamente la BO. Nell'eventualità di una progressione della BO allo stadio terminale, il trapianto polmonare o il trapianto polmonare ripetuto è accettato come opzione terapeutica per pazienti accuratamente selezionati, anche se i dati derivanti dalle prime esperienze suggeriscono un *outcome* peggiore nel caso di trapianto ripetuto (14).

OUTCOME A LUNGO TERMINE

La storia naturale della BO è estremamente variabile e difficilmente prevedibile. A differenza dei casi di BO post-trapianto, i quadri post-infettivi presentano solitamente un miglioramento clinico dopo mesi o anni di terapia di supporto, sebbene le alterazioni radiologiche e della funzionalità polmonare possano persistere o deteriorarsi ulteriormente negli anni (6, 7). Al contrario, la BO post-trapianto risulta generalmente caratterizzata da un inarrestabile deterioramento della funzionalità polmonare e da un aumentato rischio di morte (10, 13).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Bernardi F, Cazzato S, Poletti V, et al. *Swyer-James syndrome: bronchoalveolar lavage findings in two patients*. Eur Respir J 1995; 8: 654-657.
- (2) Cazzato S, Bernardi F. *Bronchiolar disorders in childhood*. Curr Pediatr Rev 2005; 1: 103-114.
- (3) Barker AF, Bergeron A, Rom WN, et al. *Obliterative bronchiolitis*. N Engl J Med 2014; 370: 1820-1828.
- (4) Koh YY, Jung DE, Koh JY, et al. *Bronchoalveolar cellularity and interleukin-8 levels in measles bronchiolitis obliterans*. Chest 2007; 131: 1454-1460.
- (5) Kurland G, Michelson P. *Bronchiolitis obliterans in children*. Pediatr Pulmonol 2005; 39: 193-208.
- (6) Castro-Rodriguez JA, Giubergia V, Fischer GB, et al. *Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: the South American contribution*. Acta Paediatr 2014; 103: 913-921.
- (7) Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, et al. *Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans*. Pediatr Pulmonol 2008; 43: 381-390.
- (8) Devouassoux G, Drouet C, Pin I. *Alveolar neutrophilia is a predictor for the bronchiolitis obliterans syndrome, and increases with degree of severity*. Transplant Immunol 2002; 10: 303-310.
- (9) Bertelli L, Cazzato S, Tamara B, et al. *Prevalence, Risk Factors and Outcomes of Bronchiolitis Obliterans After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Ped All, Immunol Pulmonol. 2017; 30: 113-115.
- (10) Fullmer JJ, Fan LL, Dishop MK, et al. *Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor-alpha blockade*. Pediatrics 2005; 116: 767-770.
- (11) Tomikawa SO, Adde FV, da Silva Filho LV, et al. *Follow-up on pediatric patients with bronchiolitis obliterans treated with corticosteroid pulse therapy*. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 128.
- (12) Jain R, Hachem RR, Morrell MR, et al. *Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome*. J Heart Lung Transplant 2010; 29: 531-537.
- (13) Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. *Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of azithromycin involved in treatment and prevention of chronic lung allograft rejection*. Transplantation 2012; 94: 101-109.
- (14) Kawut SM, Lederer DJ, Keshavjee S, et al. *Outcomes after lung retransplantation in the modern era*. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 114.