

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 Pediatrica

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

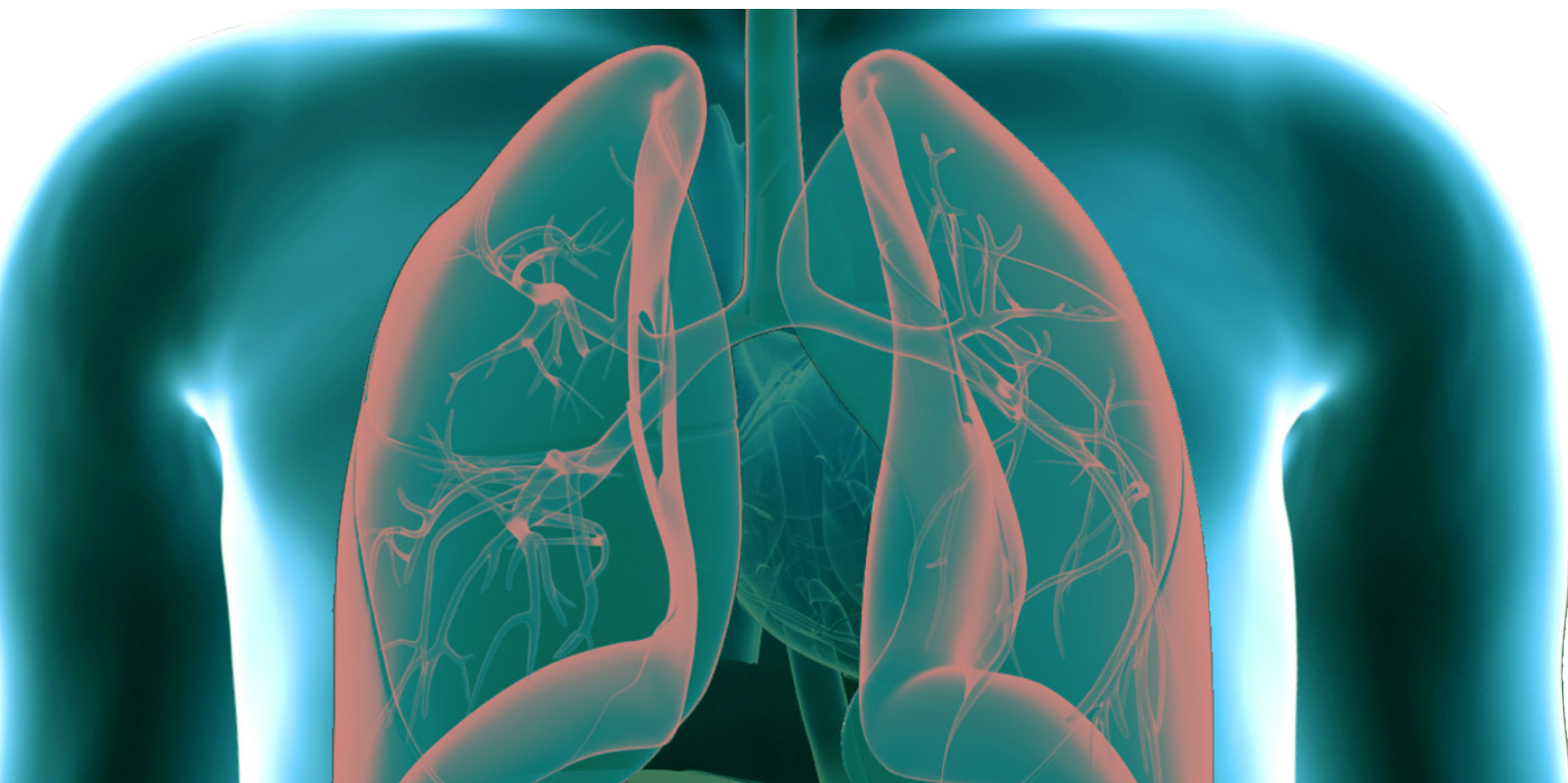
55

58

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

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

Casi clinici



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

Persistent tachypnea in an infant: a case of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI)

Mara Lelii¹, Raffaella Pinzani¹, Nicola Bonelli², Maria Francesca Patria¹

¹ UOSD Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

² Dipartimento dei Servizi e di Medicina Preventiva

Corrispondenza: Maria Francesca Patria email: francesca.patria@policlinico.mi.it

Riassunto: Le pneumopatie interstiziali pediatriche sono un gruppo eterogeneo di disturbi polmonari. Pur essendo patologie rare, rimangono entità clinicamente rilevanti poiché gravate da un elevato tasso di morbilità e mortalità. In quest'ambito, l'iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI) esordisce nei primi anni di vita, talora con sintomi gravi, ma è caratterizzata da un miglioramento spontaneo e progressivo nel tempo. La sua corretta e rapida identificazione ha importanti implicazioni in termini di terapia e prognosi, ma la diagnosi differenziale è spesso complessa poiché le caratteristiche cliniche sono simili ad altre patologie dell'interstizio.

In quest'articolo presentiamo il caso di un lattante giunto alla nostra osservazione per tachi-dispnea persistente, esordita all'età di 2 mesi, associata ad un reperto auscultatorio di crepitii diffusi. Un approccio diagnostico sistematico, dal sospetto clinico alla conferma tramite tomografia computerizzata del torace, ha portato alla diagnosi di NEHI. La conoscenza di questa rara patologia e l'applicazione di un approccio metodologicamente corretto è cruciale per una diagnosi precoce e precisa, talvolta possibile senza ricorrere a metodiche invasive.

Parole chiave: iperplasia delle cellule neuroendocrine, distress respiratorio, interstiziopatie, tachipnea.

Summary: Pediatric interstitial lung diseases are a heterogeneous group of pulmonary disorders. Although rare, they are clinically relevant entities as they entail a high rate of morbidity and mortality. In this context, the hyperplasia of neuroendocrine cells of infancy (NEHI) has its onset in the first years of life, sometimes with severe symptoms, but is characterized by a spontaneous and progressive improvement over time. The correct and rapid identification of this pathology has important implications in terms of therapy and prognosis, but the differential diagnosis is often complex because the clinical features are similar to other interstitial diseases.

In this article we present the case of an infant who came to our observation for persistent tachi-dyspnea from the age of 2 months, associated with an auscultatory finding of diffuse crackles. A systematic diagnostic approach, from clinical suspicion to confirmation by chest computed tomography, led to the diagnosis of NEHI. The knowledge of this rare disease and the application of a methodologically correct approach is crucial for an early and precise diagnosis, sometimes possible without performing invasive investigations.

Key words: neuroendocrine cell hyperplasia, respiratory distress, interstitial lung disease, tachypnea.

INTRODUZIONE

Le pneumopatie interstiziali pediatriche (*children's interstitial lung disease*, chILD) sono un gruppo eterogeneo di patologie polmonari. La loro bassa incidenza nella popolazione pediatrica, la complessità dei meccanismi fisiopatologici che le sottendono, la presenza di sintomi spesso sfumati e aspecifici e l'estrema variabilità di gestione e prognosi rendono sovente queste entità cliniche una vera e propria sfida per il pediatra (1, 2). La loro presentazione è spesso stereotipata, con sintomi clinici comuni tra le diverse forme, seppur con diverso grado di gravità. Tachipnea, dispnea con rientramenti intercostali, sottocostali e al giugulo, tosse cronica, cianosi, progressiva intolleranza all'esercizio fisico, scarso accrescimento e presenza di crepitii inspiratori all'auscultazione del torace sono i più comuni segni clinici.

La radiografia del torace documenta la presenza di infiltrati polmonari diffusi, mentre il segno tipico alla tomografia computerizzata (TC) è la presenza di aree a "vetro smerigliato". L'alte-

razione degli scambi gassosi, con ipossia ed ipercapnia, è un rilievo comune e precoce, mentre nei bambini più grandi i test di funzionalità polmonare documentano alterazioni di tipo restrittivo e la riduzione della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DL_{CO}) (2). La principale caratteristica anatomo-patologica delle interstiziopatie è l'ispessimento fibroso dell'interstizio, con coinvolgimento dell'epitelio alveolare. La biopsia polmonare rimane il *gold-standard* diagnostico, essendo in grado di distinguere i differenti quadri clinici, con evidenti implicazioni terapeutiche.

Numerose sono le classificazioni proposte in letteratura, basate sull'eziologia o sul quadro istologico (2, 3). Nel *ChILD Research Network* (chILDRN) dell'*American Thoracic Society* i disturbi interstiziali sono distinti in "Disturbi prevalenti nell'infanzia" e "Disturbi non specifici dell'infanzia", a seconda dell'epoca di esordio dei sintomi (4). Tra i disturbi prevalenti nell'infanzia è descritta l'iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI), patologia che esordisce nei primi mesi di vita e che, contrariamente ad altre interstiziopatie, tende a risolversi spontaneamente. Avendo questa condizione una presentazione clinica sovrapponibile a quella di altre patologie interstiziali, la possibilità di una diagnosi rapida, corretta e non invasiva ha ovvie implicazioni in termini di gestione del paziente (5).

Riportiamo di seguito un caso di tachidispnea persistente in un lattante come esempio di approccio diagnostico sistematico che ha portato a una diagnosi di NEHI senza necessità di metodiche invasive quali la biopsia polmonare.

CASO CLINICO

Un lattante di 8 mesi è stato condotto alla nostra osservazione per la presenza, dal secondo mese di vita, di tachipnea e rientramenti sottocostali, che peggioravano durante i pasti, il pianto e le infezioni respiratorie. Il bambino, uni-cogenito, nato da parto eutocico a termine di gravidanza fisiologica da genitori sani e non consanguinei e con un peso neonatale di 3820 g (90°-97° percentile) e una lunghezza di 52 cm (90° percentile), all'età di 7 mesi era stato ricoverato per 24 ore presso l'astanteria del pronto soccorso pediatrico a causa di un peggioramento acuto della dispnea. All'esame obiettivo la frequenza respiratoria era di 75 atti/min, la frequenza cardiaca di 150 battiti/min e la saturazione di ossigeno in aria ambiente del 96%; all'auscultazione il murmure vescicolare era ridotto su tutti gli ambiti, con crepitii inspiratori bilaterali e *wheezing* espiratorio incostante. La radiografia del torace mostrava iperinflazione senza franchi addensamenti (figura 1) e gli esami ematochimici risultavano nella norma.

Il bambino era stato dimesso con broncodilatatore per via aerosolica e steroide per via orale, senza alcun miglioramento della tachipnea e con persistenza dei crepitii all'auscultazione.

Per tale motivo è stata richiesta dal pediatra curante una valutazione pneumologica urgente, durante la quale è stato posto il sospetto clinico di patologia polmonare interstiziale. È stato disposto, pertanto, il ricovero al fine di avviare un percorso diagnostico-terapeutico adeguato.

Al momento del ricovero l'esame clinico documentava un peso di 9 chilogrammi (50°-75° percentile), un'altezza di 71 centimetri (50°-75° percentile), una frequenza respiratoria di 60-65 atti/min e una frequenza cardiaca di 135 battiti/min. Sono stati confermati i crepitii inspiratori bilaterali, prevalentemente alle basi polmonari, in assenza di franca desaturazione (SpO_2 media in veglia, 97%; spO_2 media in sonno, 94%).

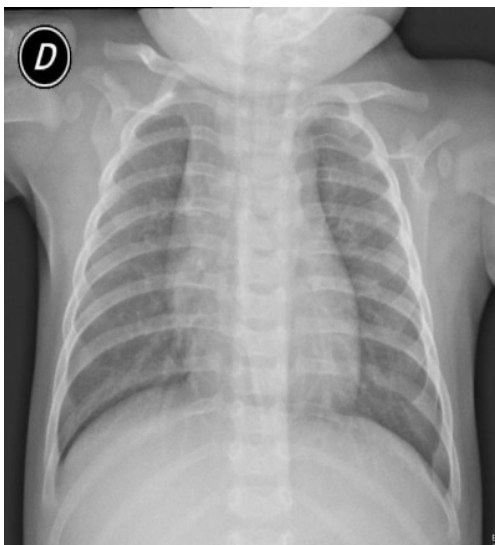


Fig. 1. Radiografia del torace, che documenta un quadro di iperexpansione polmonare bilaterale.

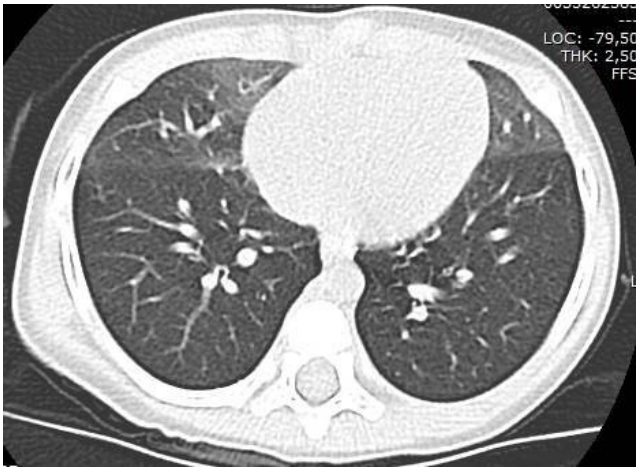


Fig. 2. Tomografia computerizzata ad alta risoluzione. La scansione mostra aree definite di opacità a vetro smerigliato, più marcate nel lobo superiore destro, nel lobo medio e nella lingula, con la tipica distribuzione simmetrica ad "ali di pipistrello".

Le indagini ematologiche hanno mostrato la normalità dell'immunità umorale e cellulare, della frazione C3, C4 e CH50 del complemento, dei valori di alfa-1 antitripsina e della funzione tiroidea. Il profilo autoimmunitario (anticorpi anti-nucleari, anti-DNA, anti-citoplasma, anti-neutrofili, anti-muscolo liscio, anti-antigene nucleare estraibile, anti-mitochondrio, anti-mieloperossidasi ed anti-proteasi 3) era anch'esso normale, ad eccezione di una lieve ed aspecifica positività delle IgG anti-cardiolipina [40 GPL; valori normali, 0-10 GPL]. I test sierologici hanno mostrato una positività delle IgM anti-Coxsackievirus ed Echovirus e la coltura delle secrezioni nasofaringee è risultata positiva per *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* (10^5 ufc/ml). Il test del sudore ed il test genetico

per la fibrosi cistica erano negativi, così come i test genetici per i deficit del surfattante (proteina C, proteina B, ABCA3, NKX2.1/TTF-1, integrina $\alpha 3$ e filamina A). La pH-impedenzometria ha escluso la presenza di reflusso gastroesofageo acido o alcalino e la valutazione cardiaca non ha documentato segni di cardiopatia.

In considerazione dell'esito non dirimente degli accertamenti eseguiti, si decideva di proseguire l'iter diagnostico con l'esecuzione di una broncoscopia, che escludeva anomalie morfologiche delle vie aeree, e di un lavaggio bronco-alveolare (BAL), che dava esiti di normalità relativamente all'esame chimico-fisico e colturale (virus, batteri, miceti e *mycobacterium tuberculosis*).

La TC toracica ad alta risoluzione documentava invece un quadro di NEHI, con aree irregolari di opacità a vetro smerigliato a carico dei lobi superiore destro, medio e lingula ed aree di intrappolamento aereo a mosaico (figura 2).

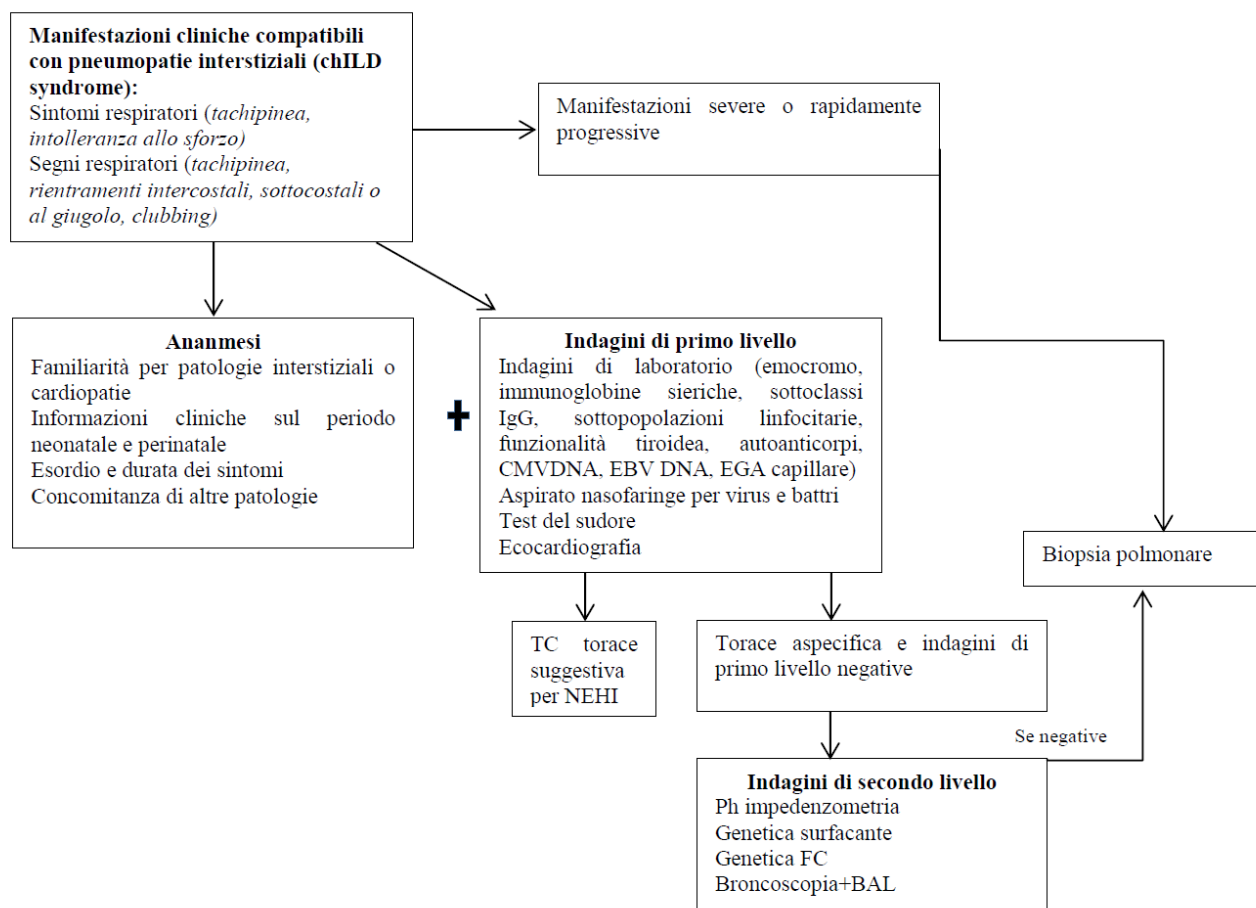
Il bambino è stato dimesso senza terapia, ma con un regolare *follow-up* pneumologico. All'età di 18 mesi il bambino appariva eupnoico, con un'auscultazione del torace normalizzata.

DISCUSSIONE

La NEHI, precedentemente nota come tachipnea persistente dell'infanzia, è un'interstiziopatia dell'età pediatrica a eziologia sconosciuta, descritta per la prima volta nel 2005 (6). Pur essendo nota la correlazione tra questa patologia e l'iperplasia nelle vie aeree distali delle cellule epiteliali neuroendocrine, produttrici di sostanze vasoattive, specie bombesina, non è ancora chiaro se queste cellule siano causa della patologia o ne rappresentino solo un marker (7). Prevalenza ed incidenza sono ad oggi non note, anche se questa condizione sembra essere relativamente rara, sebbene forse sottodiagnosticata. Pur essendo considerata una patologia ad esordio sporadico, i casi familiari raramente segnalati in letteratura possono fare ipotizzare una predisposizione genetica, anche se, ad oggi, nessuna chiara mutazione è stata costantemente identificata (8, 9).

La prognosi a lungo termine è generalmente favorevole ed i bambini affetti migliorano spontaneamente nel tempo (10). Non è descritta alcuna terapia efficace ed, in particolare, non è descritta una risposta clinica ai corticosteroidi sistemici (6, 10); al momento sono, quindi, validate solo terapie di supporto (es. ossigeno). La diagnosi non è sempre agevole poiché le caratteristiche cliniche non sono specifiche e spesso si sovrappongono a quelle di altre malattie polmonari o di altre interstiziopatie (2, 11). Questo rende spesso necessarie numerose indagini per arrivare a una definizione diagnostica.

Tab. 1. Proposta di modello operativo in caso di interstiziopatia.



Nel 2015 il protocollo europeo per la diagnosi e il trattamento delle interstiziopatie in età pediatrica ha tentato di unificare gli approcci operativi precedentemente utilizzati (12). Secondo questo protocollo, il punto di partenza è l'identificazione dei bambini meritevoli altre indagini attraverso un'approfondita anamnesi e valutazione clinica. Particolare attenzione deve essere prestata alla storia familiare, all'esposizione ambientale, al periodo neonatale, all'età di esordio dei sintomi, alla loro durata e gravità, al loro eventuale peggioramento durante le infezioni ed alla risposta alla terapia.

I sintomi e segni clinici di NEHI, generalmente a comparsa nei primi mesi di vita e di gravità variabile, sono ipossiemia (57-78% dei casi), tachipnea, progressiva intolleranza allo sforzo, rientramenti intercostali, sottocostali e xifoidei e presenza di crepitii all'auscultazione del torace; nelle varianti ad espressione clinica più severa sono presenti anche problemi di crescita ed alimentazione. Il respiro sibilante è, invece, raramente descritto in letteratura, ma può essere segnalato durante le infezioni respiratorie, come nel caso da noi descritto (6, 7, 10, 12, 13).

La mancanza di un segno clinico patognomonico di NEHI e la potenziale sovrapposizione con altre malattie polmonari diffuse portano, sovente, alla necessità di numerosi accertamenti, volti a una migliore definizione diagnostica. Non è quindi raro che i soggetti affetti siano sottoposti a indagini ad ampio spettro, spesso costose e talora invasive.

La TC toracica ad alta risoluzione appare la metodica diagnostica di scelta, poiché mostra pattern del tutto peculiari e patognomonici della malattia, quali l'opacizzazione a vetro smerigliato, in particolare a carico del lobo medio e della lingula, la tipica immagine ad "ali di pipistrello" e l'intrappolamento aereo con un motivo a mosaico. Brody et al. su 23 TC di bambini con NEHI diagnosticata mediante biopsia paragonati a 6 esami TC di bambini affetti da altre pneumopatie interstiziali hanno riportato una sensibilità della TC del 78% e una specificità del 100% nel raggiungimento della diagnosi di NEHI (14).

Fino a pochi anni fa, la biopsia polmonare era considerata il *gold-standard* per la diagnosi di NEHI, identificando la presenza di cellule neuroendocrine bombesina-positive nei bronchioli e nei dotti alveolari, senza caratteristiche infiammatorie (4). Attualmente, molti autori considerano discutibile la necessità di questa indagine invasiva in bambini in buone condizioni e con segni tomografici peculiari. Anche nel caso riportato, il quadro clinico e l'esito della TC, coerente con NEHI, hanno consentito di evitare tale procedura. In generale, a fronte di un sospetto clinico di interstiziopatia, riteniamo opportuno consigliare subito un esame tomografico, riservando l'opportunità d'indagini più costose e/o invasive, tra cui i test genetici per il deficit del surfactante, la broncoscopia con BAL e la biopsia polmonare, solo in bambini gravemente sintomatici o se i reperti radiografici sono atipici (2,4,6,7) (tabella 1).

CONCLUSIONI

La NEHI è una rara interstiziopatia con una buona prognosi spontanea, che deve essere sospettata nella prima infanzia in bambini con un quadro clinico di ipossiemia, tachipnea persistente, intolleranza allo sforzo e crepitii all'auscultazione. La conoscenza di questa rara patologia ed un approccio diagnostico razionale sono cruciali per porre una diagnosi precoce specifica. Il sospetto clinico può essere facilmente confermato con la TC del torace. Altre indagini più costose e invasive devono essere riservate a casi selezionati o in caso di indagine TC non conclusiva.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Clement A, ERS Task Force. *Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children*. Eur Respir J 2004; 24: 686-697.
- (2) Spagnolo P, Bush A. *Interstitial Lung Disease in Children Younger Than 2 Years*. Pediatrics 2016; 137.
- (3) Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al; *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: 376-394.
- (4) Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. *Pathology Cooperative Group; ChILD Research Co-operative*. *Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 1120-1128.
- (5) Kuo CS, Young LR. *Interstitial lung disease in children*. Curr Opin Pediatr 2014; 26: 320-327.
- (6) Deterding RR, Pye C, Fan LL, et al. *Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia*. Pediatr Pulmonol 2005; 40: 157-165.
- (7) Young LR, Brody AS, Inge TH, et al. *Neuroendocrine cell distribution and frequency distinguish neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from other pulmonary disorders*. Chest 2011; 139: 1060.
- (8) Popler J, Gower WA, Mogayzel PJ Jr, et al. *Familial neuroendocrine cell hyperplasia of infancy*. Pediatr Pulmonol 2010; 45: 749-755.
- (9) Young LR, Deutsch GH, Bokulic RE, et al. *A mutation in TTF1/NKX2.1 is associated with familial neuroendocrine cell hyperplasia of infancy*. Chest 2013; 144: 1199-1206.
- (10) Lukkarinen H, Pelkonen A, Lohi J, et al. *Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a prospective follow-up of nine children*. Arch Dis Child 2013; 98: 141-144.
- (11) Carr LL, Kern JA, Deutsch GH. *Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia and Neuroendocrine Hyperplasia of Infancy*. Clin Chest Med 2016; 37: 579-587.
- (12) Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. *chILD-EU Collaboration*. *European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children*. Thorax 2015; 70: 1078-1084.

- (13) Soares JJ, Deutsch GH, Moore PE, et al. *Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis*. *Pediatrics* 2013; 132: 684.
- (14) Brody AS, Guillerman RP, Hay TC, et al. *Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT*. *Am J Roentgenol* 2010; 194: 238-244.