

# Outcome favorevole nel trattamento di una polmonite interstiziale desquamativa in una paziente di 4 anni

Successful treatment of a desquamative interstitial pneumonia in a 4-year girl

Lucia Ronco<sup>1</sup>, Laura Barrocu<sup>1</sup>, Irene Esposito<sup>1</sup>, Elvira Rizza<sup>1</sup>, Deborah Snijders<sup>2</sup>, Anna Folino<sup>1</sup>, Elisabetta Bignamini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Struttura Complessa di Pneumologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

<sup>2</sup> Chair Cost Action Ca16125 ENTeR-chILD, pediatra di libera scelta, ULSS 2 Treviso

**Corrispondenza:** Lucia Ronco **e-mail:** Ironco@cittadellasalute.to.it

**Riassunto:** Le malattie polmonari diffuse in età pediatrica (diffuse pediatric lung disease, DPLD) sono un gruppo eterogeneo di patologie che coinvolgono il parenchima polmonare e interferiscono con lo scambio dei gas alveolari. La diagnosi e il trattamento rappresentano una sfida per il clinico poiché i meccanismi fisiopatologici sottostanti sono molteplici e complessi e non ci sono attualmente standard riconosciuti di terapia considerata la bassa incidenza di casi nella popolazione pediatrica. Descriviamo il caso di una bambina di 4 anni, dapprima ricoverata per una polmonite interstiziale trattata con ossigenoterapia, antibiotici e steroidi sistemici, indi giunta dopo due mesi alla nostra attenzione per la persistenza di tosse stizzosa, dispnea e ipossia. Alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) del torace si evidenziava diffuso coinvolgimento interstiziale con aree “a vetro smerigliato” bilateralmente. Il lavaggio broncoalveolare riscontrava un’aumentata componente cellulare di neutrofili, linfociti. La biopsia polmonare confermava un pattern di polmonite interstiziale desquamativa (DIP). Sono stati esclusi deficit della produzione del surfattante e disordini immunologici sottostanti. La paziente veniva trattata con ossigenoterapia durante i primi giorni del ricovero, terapia steroidea con prednisone *per os* a scalare per un totale di 15 mesi e azitromicina trisettimanale per 12 mesi, fino alla completa remissione della sintomatologia e al netto miglioramento del quadro radiologico. Durante il *follow-up* di 10 mesi dalla sospensione della terapia, non ha presentato riacutizzazioni respiratorie, necessità di antibiotici o ossigenoterapia.

**Parole chiave:** malattie polmonari diffuse, polmonite interstiziale desquamativa, trattamento, *outcome*.

**Summary:** Diffuse pediatric lung disease (DPLD) is a heterogeneous group of diseases that involve the lung parenchyma and interfere with the exchange of alveolar gases. Diagnosis and treatment represent a challenge for the clinician as the underlying pathophysiological mechanisms are multiple and complex and there are currently no recognized standards of therapy given the low incidence of cases in the pediatric population. We describe the case of a 4-year-old girl, first hospitalized for interstitial pneumonia treated with oxygen therapy, antibiotics and systemic steroids, which after two months came to our attention for the persistence of an irritating cough, dyspnoea and hypoxia. High-resolution chest computed tomography (HRCT) showed widespread interstitial involvement with bilateral “ground glass” areas. Bronchoalveolar lavage revealed an increased cellular component of neutrophils, lymphocytes and macrophages. Lung biopsy confirmed a pattern of desquamative interstitial pneumonia (DIP). Surfactant production deficits and underlying immunological disorders were excluded. The patient was treated with oxygen therapy during the first days of hospitalization, steroid therapy with oral prednisone for a total of 15 months and azithromycin three times a week for 12 months, until the complete remission of symptoms and the improvement of radiological picture. During the 10 months follow-up she did not have respiratory exacerbations, need for antibiotics or oxygen therapy.

**Keywords:** diffuse lung disease, desquamative interstitial pneumonia, treatment, *outcome*.

## INTRODUZIONE

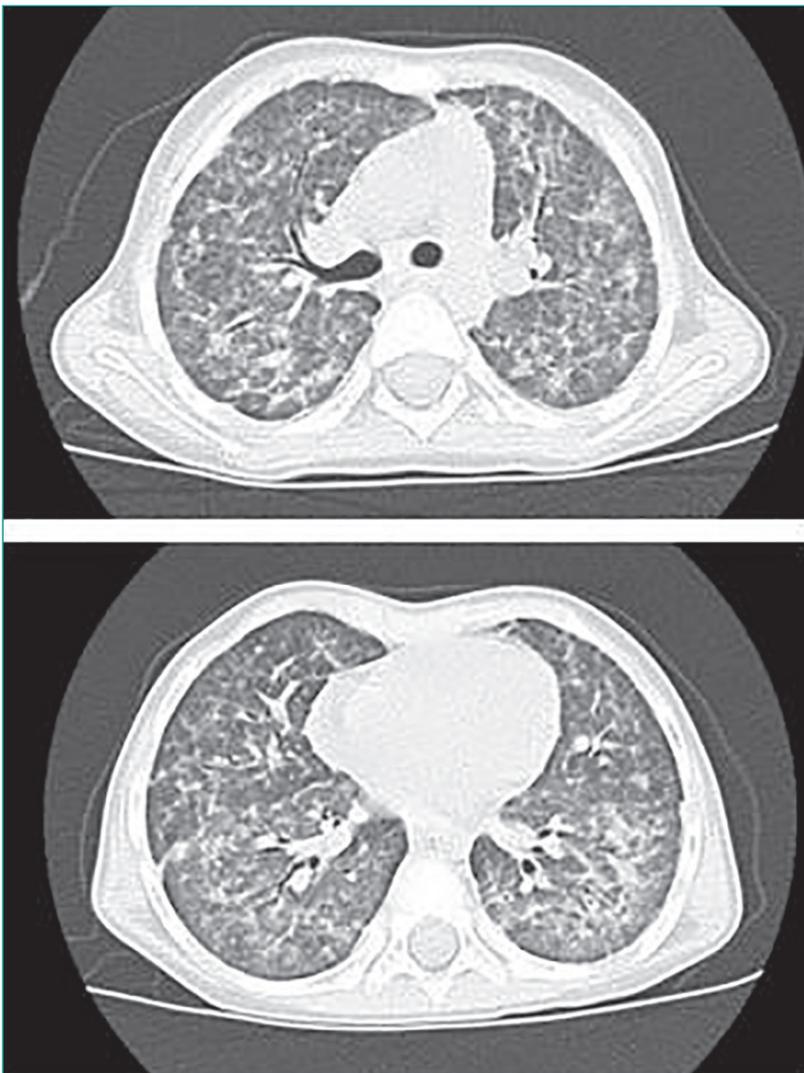
Le DPLD sono un gruppo eterogeneo di patologie respiratorie, rare in età pediatrica, che coinvolgono il parenchima polmonare e interferiscono con lo scambio dei gas respiratori a causa di un’ampia alterazione dell’architettura delle vie aeree, degli alveoli e del compartimento interstiziale. I segni e i sintomi classici comprendono tosse, tachipnea, ipossia, scarso accresci-

mento, retrazioni toraciche, cianosi e ippocratismo digitale. Ad oggi sono descritte circa 200 diverse condizioni responsabili di DPLD e comprendono anomalie genetiche, alterazioni dello sviluppo polmonare, esposizione a sostanze ambientali o a una complessa interazione tra esse. L'estrema rarità della condizione e la difficoltà nell'inquadramento e nella classificazione rendono la diagnosi e il trattamento delle DPLD una vera e propria sfida per il clinico.

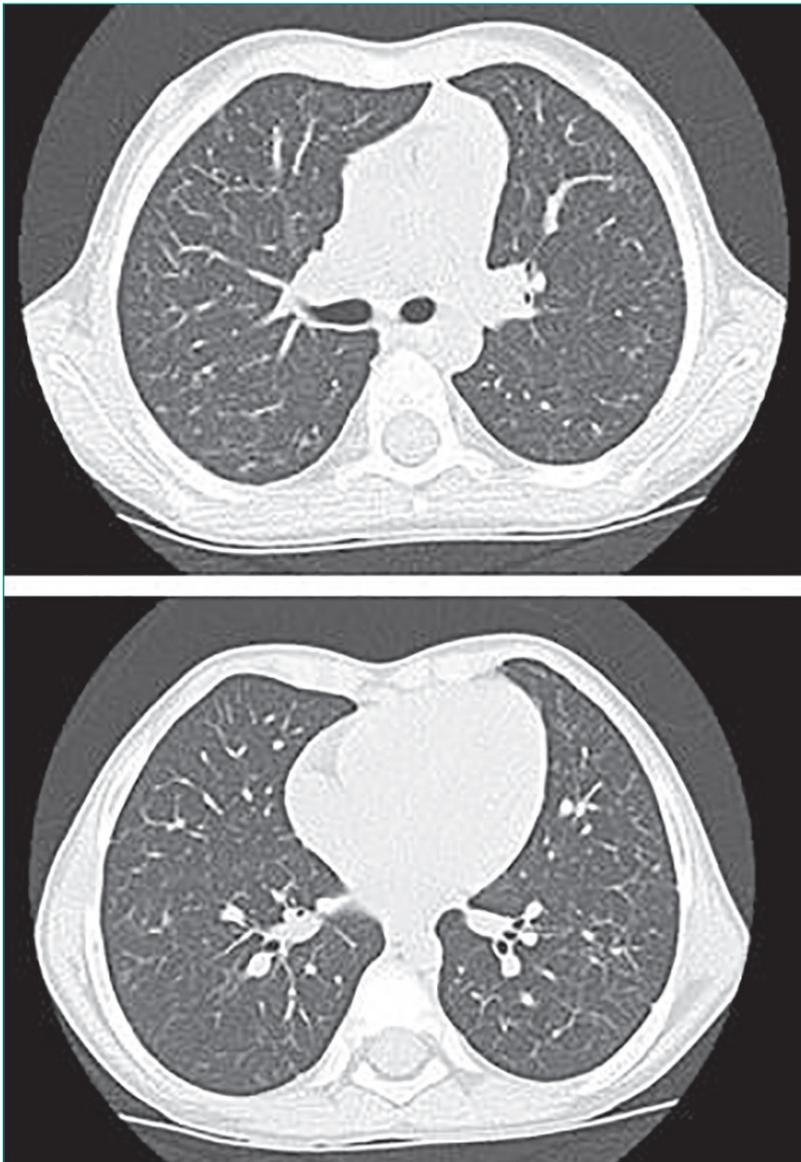
## CASO CLINICO

Una bambina di 4 anni affrisce al nostro Centro per sintomi respiratori persistenti e ipossiemia. La bimba, con anamnesi familiare negativa e riscontro nell'anamnesi personale di allergia alimentare (nocciole), ha sempre goduto di buone condizioni cliniche generali, fino al mese precedente, quando veniva ricoverata presso altro Centro per una polmonite interstiziale trattata con antibioticotterapia, steroidi sistemici, aerosol con broncodilatatori e ossigeno terapia ad altri flussi. Le radiografie del torace eseguite mostravano estesi addensamenti flogistici parenchimali bilaterali. Dopo qualche giorno di terapia e in seguito a miglioramento delle condizioni generali, veniva dimessa al domicilio con terapia antibiotica orale e broncodilatatori inalatori.

Dopo tre settimane, per ricomparsa di tachipnea, tosse secca, febbre e desaturazione, la piccola veniva nuovamente ricoverata: all'obiettività polmonare erano presenti fini crepitii, assenti alterazioni cardiologiche e neuromuscolari. Gli esami ematici comprensivi di emocromo e funzionalit  epato-renale erano nella norma. La radiografia del torace confermava la presenza di estesi addensamenti parenchimali, veniva pertanto eseguita una HRCT del torace con riscontro di diffuse opacit  polmonari a vetro smerigliato, compatibili con polmonite interstiziale (Figura 1). Si procedeva all'esecuzione di broncoscopia, che mostrava normale anatomia bronchiale. All'esame citologico del lavaggio broncoalveolare (BAL) si rilevava la prevalenza di istiociti, linfociti in modesta quantit  e cellule cilindriche, compatibile con quadro di flogosi cronica. Venivano eseguiti accertamenti immunologici completi che risultavano tutti negativi o nei limiti di norma per et . Dal punto di vista infettivologico   stata riscontrata unicamente una positivit  per *S. pyogenes* su tampone faringeo, mentre le sierologie per i principali patogeni respiratori sono risultate tutte negative, cos  come l'intradermoreazione di Mantoux e il Quantiferon. La valutazione cardiologica con ecocardiografia non riscontrava reperti patologici. Il test del sudore risultava negativo e il sequenziamento completo



**Fig. 1:** HRCT del torace effettuata alla diagnosi, che mostra diffusi e sfumati addensamenti interstizio-alveolari a distribuzione pressoch  ubiquitaria.



**Fig. 2:** HRCT del torace effettuata al termine del trattamento che evidenzia detersione degli addensamenti precedentemente documentati bilateralmente e minima persistenza di piccole aree a vetro smerigliato.

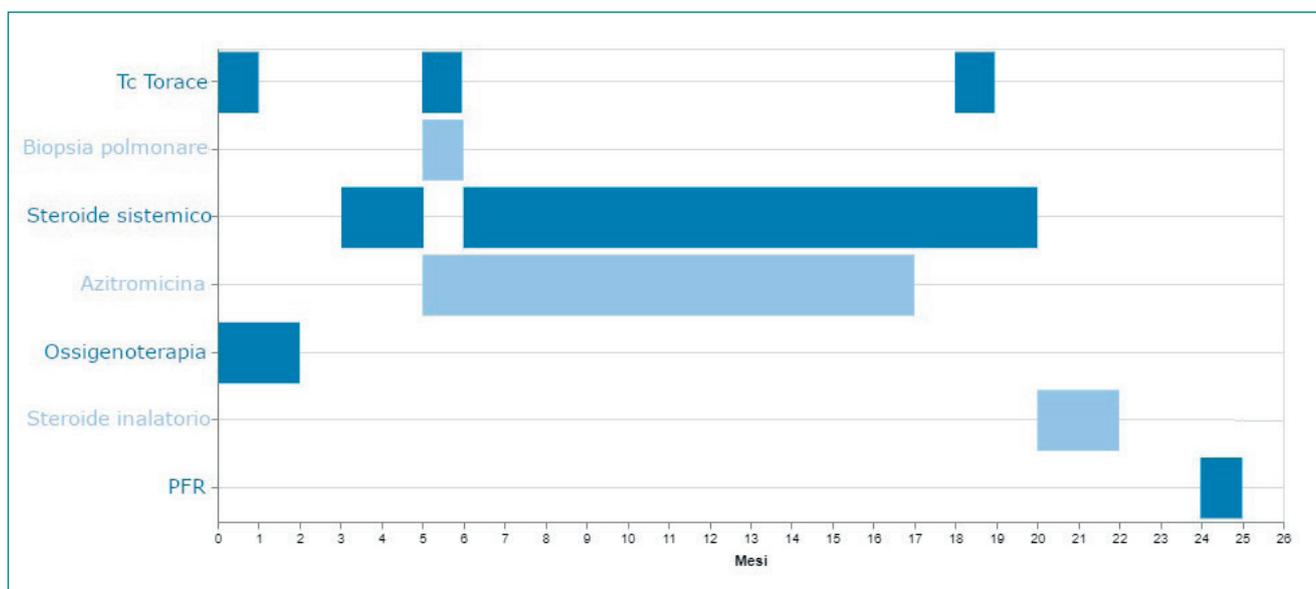
stiziale e massiva infiltrazione alveolare da parte di istiociti desquamati, reperti suggestivi di danno subacuto alveolitico a *pattern* prevalente di tipo DIP (Desquamative Interstitial Pneumonia). Veniva nuovamente reintrodotta la terapia steroidea sistemica (betametasona 0,1 mg/kg/die in seguito sostituito da prednisone 1 mg/kg/die), proseguita per un periodo totale complessivo di 15 mesi con lento scalo. La HRCT del torace di controllo al termine del trattamento risultava nettamente migliorata, con parziale detersione degli addensamenti precedentemente documentati bilateralmente e minima persistenza di piccole aree a vetro smerigliato (Figura 2).

A distanza di 10 mesi dalla sospensione della terapia, la paziente non ha presentato riacutizzazioni respiratorie, ha mantenuto obiettività polmonare regolare, buoni valori di saturazione ossiemoglobinica diurna e notturna, con valori di funzionalità respiratoria nei limiti di norma per età: VC 1,08L (96%), FEV1 1,08L (114%), FEV1/CVF 100.00 (119%). La Figura 3 mostra il quadro completo con gli accertamenti diagnostici eseguiti e il trattamento effettuato. La storia clinica della paziente è stata inserita, con il consenso dei genitori e l'approvazione del Comitato Etico, nel Database internazionale ChildEU (1) per una revisione tra pari.

del gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) non evidenziava mutazioni patologiche. Sono state dosate precipitine sieriche rivolte verso antigeni ambientali organici e inorganici, risultate negative. Infine, anche l'analisi genetica per escludere deficit di produzione del surfattante è risultata negativa.

La paziente veniva trattata con ossigenoterapia in naso cannule e steroidi sistemici (betametasona 0,5 mg/kg/die) con buona risposta clinica e graduale svezzamento dall'ossigenoterapia. Veniva inoltre impostata terapia antibiotica con amoxicillina/acido clavulanico e si dimetteva la paziente con indicazione a proseguire la terapia steroidea a dosaggio progressivamente a scalare associata ad azitromicina in somministrazione trisettimanale per un totale di due mesi complessivi.

Dopo pochi giorni dalla sospensione della terapia, la piccola presentava nuovamente tosse stizzosa, dispnea e desaturazione. Alla HRCT del torace il quadro radiologico permaneva invariato. Si procedeva all'esecuzione di biopsia polmonare in cui l'indagine anatomopatologica evidenziava estesa flogosi cronica a focale impronta eosinofila, fibrosi inter-



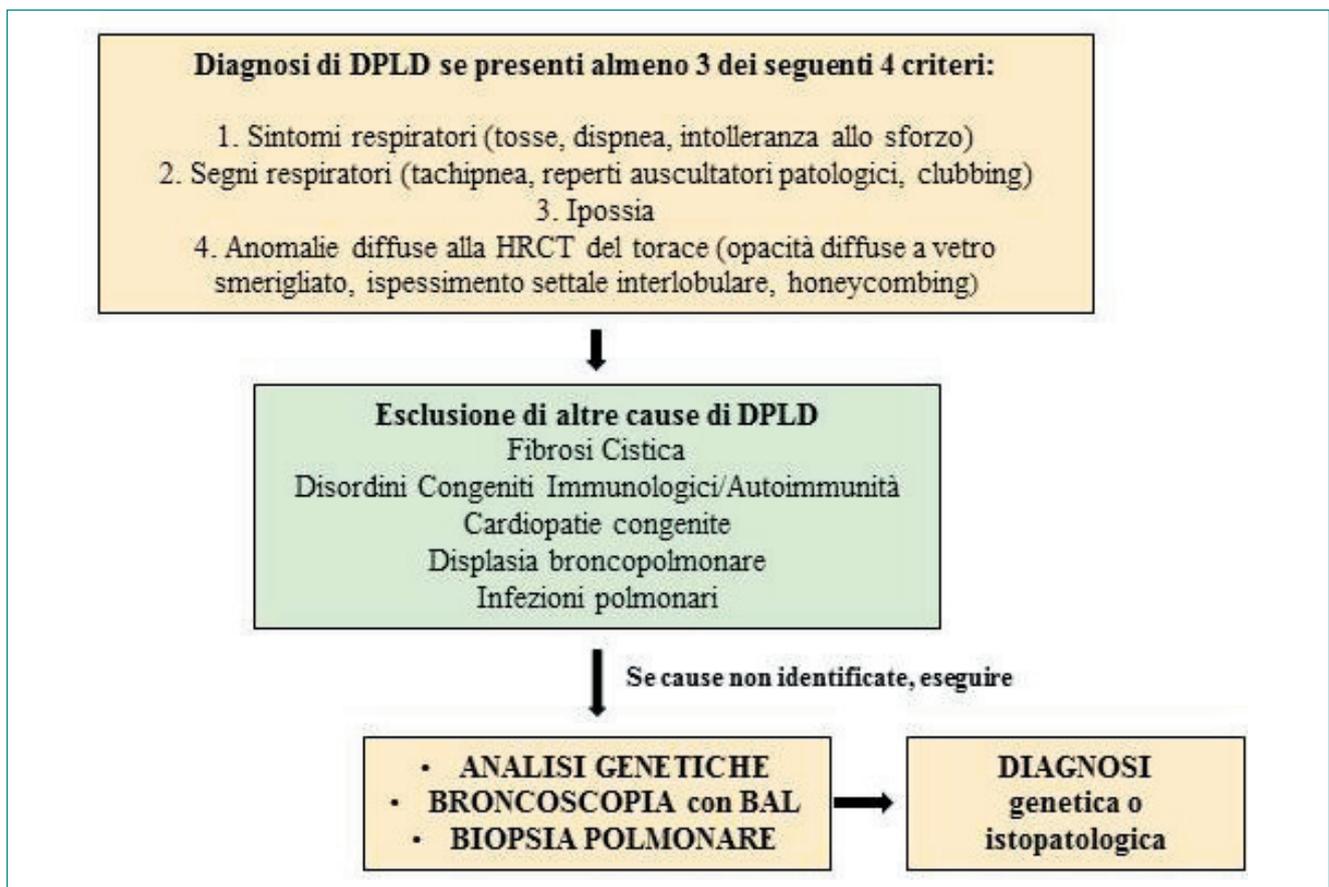
**Fig. 3:** Quadro sinottico che illustra le indagini diagnostiche e la terapia effettuata. PFR: prove di funzionalità respiratoria.

## DISCUSSIONE

Le DPLD comprendono un gruppo eterogeneo di patologie polmonari che interessano il compartimento alveolare e le vie aeree distali. Lo spettro fenotipico è ampio e le caratteristiche cliniche, radiologiche e istopatologiche differiscono per molti aspetti dalla patologia polmonare interstiziale degli adulti (2). L'epidemiologia esatta delle DPLD in età pediatrica è difficile da stabilire per la mancanza di uno standard di definizione e classificazione della patologia e per l'eterogeneità degli studi di prevalenza riportati in letteratura. L'incidenza è rara ed è stimata tra 0,13 e 16,2 casi ogni 100.000 bambini/anno (2, 3). Dai dati pubblicati, le DPLD sembrano essere più frequenti in giovane età e nel genere maschile. Inoltre, nel 10% dei casi risulta esservi una componente familiare (3).

La diagnosi di DPLD viene stabilita se sono presenti almeno 3 dei seguenti 4 criteri: sintomi respiratori (tosse, dispnea, intolleranza allo sforzo), segni respiratori (tachipnea, rumori respiratori, rientramenti, scarso accrescimento, *clubbing* digitale), ipossia, anomalie diffuse alla tomografia computerizzata (TC) del torace (2). Nella maggior parte dei casi la malattia esordisce con un quadro di insufficienza respiratoria e la sintomatologia aspecifica prevede in primo luogo l'esclusione di patologie quali le infezioni, i deficit immunologici, la fibrosi cistica, la displasia broncopolmonare e le anomalie cardiache e polmonari. La diagnosi viene confermata in base alla storia clinica, all'esame obiettivo e al risultato delle indagini eseguite. L'iter diagnostico completo prevede l'esecuzione di esami ematochimici, TC del torace, test di funzionalità respiratoria, broncoscopia con BAL, ecocardiogramma, test genetici e/o biopsia polmonare (3-5). La Figura 4 illustra una *flow-chart* diagnostica per DPLD.

Il sistema di classificazione delle DPLD si basa su caratteristiche cliniche e istopatologiche, distinguendole in due gruppi a seconda che siano più frequentemente riscontrate nella prima infanzia (<2 anni di età) o nelle età successive (2-18 anni) (2, 6, 7). Nella prima categoria rientrano le alterazioni dello sviluppo alveolare, l'ipoplasia polmonare, la displasia broncopolmonare, i deficit di produzione del surfattante e altre entità quali l'iperplasia a cellule neuroendocrine dell'infanzia e la glicogenosi interstiziale polmonare. Il secondo gruppo include le cause infettive, le polmoniti da ipersensibilità o da esposizione a farmaci/tossici, le malattie autoimmuni, le malattie d'accumulo e linfoproliferative, la sarcoidosi e le pneumopatie nel contesto di deficit immunitari. Nel caso della paziente descritta, sono stati eseguiti accertamenti di primo e secondo livello per valutare deficit dell'immunità innata e adattativa o malattie autoimmuni: spesso una DPLD è l'unico segno di presentazione di un disordine immunologico e può



**Fig. 4:** Flow-chart diagnostica nel sospetto di DPLD (Diffuse Pediatric Lung Disease).

precederne la diagnosi anche di diversi anni (8). Nel nostro caso, tutte le indagini risultavano di norma o non suggestive di immunodeficienza o alterazioni immunitarie.

Una DPLD in cui non sia possibile identificare l'esatta eziologia viene definita idiopatica e la sua classificazione ulteriore è definita in base alle caratteristiche istopatologiche (9). La biopsia polmonare è uno step diagnostico da considerare in un contesto clinico appropriato e necessita di un'attenta valutazione sia del *timing* che delle modalità di esecuzione (5, 10). Le caratteristiche dei *pattern* istologici descritti nella popolazione pediatrica sono sovrapponibili in parte a quelle della popolazione adulta. Poiché ogni *pattern* si associa più frequentemente a determinate cause di DPLD, l'analisi istologica è in grado di indirizzare verso una valutazione diagnostica più specifica. Nel caso descritto, il *pattern* istopatologico descritto era quello di una DIP. La DIP risulta essere infatti la diagnosi più frequentemente riscontrata nei pazienti pediatrici con DPLD e può essere idiopatica o associata a difetti congeniti della produzione e del metabolismo del surfattante polmonare. Tali disordini sono attribuiti a specifiche mutazioni su geni che codificano per proteine specifiche (9) e sono più frequentemente descritti in epoca neonatale e nella prima infanzia, ma alcuni di essi, in particolare i geni SurFactant Protein C (SFTPC) e ATP Binding Cassette subfamily A member 3 (ABCA3) hanno presentazioni cliniche variabili con esordio in età più avanzata o nell'età adulta (5, 6). Nel nostro caso, l'analisi genetica risultava negativa per mutazioni note responsabili di tali disordini.

Per quanto riguarda il trattamento, non sono attualmente disponibili terapie standardizzate, in quanto non sono mai stati condotti *trial* randomizzati controllati e le direttive di trattamento si basano su studi retrospettivi, esperienze singole o *expert consensus* (2). Le opzioni terapeutiche includono l'utilizzo di corticosteroidi, idrossiclorochina e azitromicina con l'obiettivo di ridurre l'infiammazione e impedire la progressione della fibrosi (3, 4, 11, 12). Nella maggior parte dei casi, questi farmaci vengono usati in associazione e quindi risulta difficile stabilire l'efficacia della terapia singola. La terapia steroidea prevede l'uso di prednisone orale alla dose di 1-2 mg/kg/die per una durata di 4-6 settimane o, in base alle condizioni cliniche,

di metilprednisolone endovena alla dose di 10-30 mg/kg/die per tre giorni consecutivi, indi a cadenza mensile. L'idrossiclorochina è utilizzata come *steroid-sparing* quando si prevede una terapia cortisonica protratta o in pazienti poco responsivi allo steroide. Un *trial* randomizzato e controllato è attualmente in corso per valutare indicazioni, rischi e benefici dell'idrossiclorochina in questa tipologia di pazienti (13). In alcuni *settings* clinici, la decisione su quale farmaco utilizzare in prima battuta si basa su dati istologici: una prevalente componente infiammatoria e desquamativa indirizza verso l'utilizzo dello steroide, al contrario una maggior risposta di tipo fibrotico orienta verso l'uso dell'idrossiclorochina. L'azitromicina, antibiotico con effetto antinfiammatorio e immunomodulante, viene spesso impiegata in associazione alla terapia cortisonica o con idrossiclorochina (12). Ulteriori opzioni terapeutiche includono agenti immunosoppressori (azatioprina, ciclofosfamide, metotrexate, ciclosporina), mentre le nuove strategie, ma non ancora disponibili per i pazienti pediatrici, sono i farmaci antifibrotici (pirfenidone, nintedanib), la terapia genica o il trapianto di cellule staminali. Le terapie di supporto includono una stretta immunoprofilassi, un adeguato trattamento delle infezioni respiratorie e l'eventuale supporto ventilatorio invasivo o non invasivo con ossigenoterapia nei pazienti ipossiemicici (4). Nel caso descritto, si è soprasseduto alla somministrazione di cortisone endovena in considerazione del quadro clinico stabile e si è invece mantenuta la terapia steroidea orale per un periodo più lungo (15 mesi totali) di quanto correntemente indicato, con scalo lento. La somministrazione trisettimanale di azitromicina è stata proseguita per una durata totale di 12 mesi. L'insorgenza di possibili effetti collaterali iatrogeni, non verificatisi, è stata attentamente monitorata durante tutto il trattamento e nel successivo *follow-up*.

La risposta al trattamento e la prognosi a distanza sono variabili e vengono valutate in base a criteri clinico-anamnestici e al miglioramento delle prove di funzionalità respiratoria, mentre il quadro radiologico tende a mostrare un miglioramento significativo dopo periodi di tempo più lunghi. Non è stata dimostrata attualmente una correlazione tra caratteristiche istologiche e *outcome* a distanza così come non vi sono indicazioni standardizzate per il *follow-up* di questi pazienti. Un recente studio osservazionale multicentrico ha descritto l'evoluzione clinica di 127 pazienti con DPLD per un periodo di 12 mesi complessivi, in cui si è osservato come la necessità di ossigenoterapia e le prove di funzionalità respiratoria migliorassero significativamente entro 8-12 settimane dalla diagnosi e dall'inizio del trattamento (14). Inoltre si evidenziava come la presenza di un disordine del surfattante o dello sviluppo polmonare, l'età alla diagnosi <6 mesi e una saturazione ossiemoglobinica <94% al baseline fossero fattori prognostici per un *outcome* sfavorevole. Nel caso della paziente descritta, il suo *outcome* a distanza di più di un anno è stato favorevole: non ha presentato sintomi né riacutizzazioni respiratorie, i valori di saturazione ossiemoglobinica diurna e notturna si sono mantenuti normali e la spirometria eseguita per la prima volta a distanza di due anni dalla diagnosi ha mostrato valori di volumi polmonari e pervietà bronchiale entro i limiti di norma per età e sesso.

## CONCLUSIONI

Abbiamo descritto il caso di una bambina con interstiziopatia diffusa idiopatica in cui l'analisi istologica evidenziava un quadro di polmonite interstiziale desquamativa. Sebbene questo quadro si associ più frequentemente a deficit delle proteine del surfattante, le indagini diagnostiche hanno escluso anomalie polmonari, cardiache, immunologiche e genetiche. Dal punto di vista terapeutico, l'uso di steroidi sistemici orali con lento scalo e di azitromicina a scopo antinfiammatorio in somministrazione trisettimanale ha portato a una remissione della sintomatologia e ad una pressoché completa risoluzione del quadro radiologico.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) chILD-EU Register [Internet]. [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Child-EU/en/child-eu-register/index.html>
- (2) Ferraro VA, Zanconato S, Zamunaro A, et al. *Children's Interstitial and Diffuse Lung Diseases (ChILD) in 2020*. Child Basel Switz. 9 dicembre 2020;7(12).
- (3) Nathan N, Berdah L, Delestrain C, et al. *Interstitial lung diseases in children*. Presse Medicale Paris Fr 1983. giugno 2020;49(2):103909.
- (4) Deterding RR, DeBoer EM, Cidon MJ, et al. *Approaching Clinical Trials in Childhood Interstitial Lung Disease and Pediatric Pulmonary Fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med. 15 novembre 2019;200(10):1219–27.
- (5) Singh J, Jaffe A, Schultz A, et al. *Surfactant protein disorders in childhood interstitial lung disease*. Eur J Pediatr. 11 aprile 2021;
- (6) Liang TI-H, Lee EY. *Interstitial Lung Diseases in Children, Adolescents, and Young Adults: Different from Infants and Older Adults*. Radiol Clin North Am. maggio 2020;58(3):487–502.
- (7) Cinel G, Kiper N, Orhan D, et al. *Childhood diffuse parenchymal lung diseases: We need a new classification*. Clin Respir J. febbraio 2020;14(2):102–8.
- (8) Pac M, Bielecka T, Grzela K, et al. *Interstitial Lung Disease in Children With Selected Primary Immunodeficiency Disorders-A Multicenter Observational Study*. Front Immunol. 2020;11:1950.
- (9) Semple TR, Ashworth MT, Owens CM. *Interstitial Lung Disease in Children Made Easier...Well, Almost*. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. ottobre 2017;37(6):1679–703.
- (10) Hafezi N, Heimberger MA, Lewellen KA, et al. *Lung biopsy in children's interstitial and diffuse lung disease: Does it alter management?* Pediatr Pulmonol. aprile 2020;55(4):1050–60.
- (11) Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. *European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children*. Thorax. novembre 2015;70(11):1078–84.
- (12) Cunningham S, Jaffe A, Young LR. *Children's interstitial and diffuse lung disease*. Lancet Child Adolesc Health. agosto 2019;3(8):568–77.
- (13) Griese M, Köhler M, Witt S, et al. *Prospective evaluation of hydroxychloroquine in pediatric interstitial lung diseases: Study protocol for an investigator-initiated, randomized controlled, parallel-group clinical trial*. Trials. 3 aprile 2020;21(1):307.
- (14) Cunningham S, Graham C, MacLean M, et al. *One-year outcomes in a multicentre cohort study of incident rare diffuse parenchymal lung disease in children (ChILD)*. Thorax. febbraio 2020;75(2):172–5.