

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

Informazioni per gli autori e norme per la preparazione per gli articoli

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino. I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME EDITORIALI GENERALI

Il **testo** in lingua italiana, deve essere materialmente digitato col programma Microsoft Word® 2004 e successivi (per Mac OS X e Windows) e corredato di:

- (1) nome, cognome e affiliazione degli Autori, evidenziando per ciascun autore l'affiliazione in apice con numeri cardinali;
- (2) titolo del lavoro in italiano va scritto in grassetto, quello in inglese in corsivo grassetto;
- (3) Il riassunto va scritto in italiano e in inglese, così come le parole chiave (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare i 1700 caratteri ciascuno, comprendendo in esse anche le parole chiave);
- (4) nome, cognome, ed e-mail dell'Autore referente per la corrispondenza;
- (5) bibliografia completa con voci numerate progressivamente con richiami univoci nel testo tra parentesi tonde;
- (6) Le tabelle e le figure integrate da didascalie e legende vanno numerate ed indicate nel testo progressivamente.

Il testo va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire l'uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo un'introduzione, descrivere i materiali e i metodi, l'indagine statistica utilizzata, i risultati, e la discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Le quantità editoriali devono essere le seguenti:

ARTICOLO	CASO CLINICO
Al massimo 20.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle	Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle
Al massimo 4 figure o tabelle	Al massimo 4 figure o tabelle
Al massimo 23 referenze bibliografiche	Al massimo 15 referenze bibliografiche

Le tabelle devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme).

Le figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: .tif, .jpg e .eps e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi) oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator®.

Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, an-

che documenti generati da Microsoft PowerPoint® e da Microsoft Word®. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini generate da CorelDRAW®.

Le dimensioni massime da rispettare per tabelle e figure sono:

Centimetri 8X6; Centimetri 8X11,5 (in verticale); Centimetri 16X11,5 (in orizzontale)

La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo.

La bibliografia va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri cardinali tra parentesi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti; se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al."

Esempi di come citare la bibliografia:

ARTICOLI E RIVISTE

1) Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis*. J Pediatr 1989; 114: 392-395.

LIBRI

2) Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

3) Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di grant o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in "Scienze" (1954; 120: 1078). I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

I Lavori vanno inviati a:

Center Comunicazione e congressi all'indirizzo

email: redazionePP_SIMRI@centercongressi.com.

QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI:

Dott.ssa Francesca Santamaria

e-mail: santamar@unina.it

RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene pubblicata sul sito della società www.simri.it, ed è disponibile online solo per i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili.

Per i non soci i prezzi di abbonamento annuo per poter accedere alla rivista sono i seguenti: Italia ed Estero: €72,00; singolo fascicolo: €20,00.

[COST] ACTION
European network for translational research in children's
and adult interstitial lung disease
CA 16125. ENTeR-chILD
Deborah Snijders



Deborah Snijders

Corrispondenza: Deborah Snijders Email: deborah.snijders@unipd.it

COST – EUROPEAN COOPERATION IN SCIENCE AND TECHNOLOGY

La malattia polmonare interstiziale del bambino (chILD) rappresenta un gruppo di patologie rare, croniche e complesse, a patogenesi variabile. Questo gruppo eterogeneo di disordini non neoplastici deriva da danni a livello polmonare sottesi da diversi modelli di infiammazione e fibrosi, che vedono l'interstizio come sede primaria delle lesioni.

Come succede anche in altre malattie orfane, nel bambino mancano dati sul decorso naturale, sulla variabilità fenotipica, sulle associazioni con il genotipo e sull'efficacia dei vari trattamenti. Il decorso della malattia è molto variabile e non dipende soltanto dalla causa sottostante.

La rarità delle singole patologie contribuisce alla mancanza di studi randomizzati e controllati sull'efficacia del trattamento. Quest'ultimo, pertanto, deriva da altre malattie o spesso è basato sull'esperienza dei medici. Questa Action creerà una rete pan-europea di medici multidisciplinari (per adulti e pediatrici), scienziati, pazienti e le loro famiglie, con l'obiettivo di migliorare gli *step* diagnostici, l'accuratezza della diagnosi e ridurre i tempi di attesa per la stessa. Inoltre, ha lo scopo di ottenere una terapia strutturata e potenzialmente personalizzata.

L'azione stimolerà e coordinerà la ricerca multidisciplinare nell'età evolutiva, dall'infanzia all'età adulta, oltre a riportare le caratteristiche fisiopatologiche delle diverse forme di ILD a livello molecolare. I risultati di questi sforzi creeranno grandi cambiamenti nella comprensione e nella gestione delle chILD. Dal momento che chILD è un termine generico per una serie di condizioni che implicano la maggior parte delle competenze puramente mediche o scientifiche, la Action garantirà la dovuta attenzione alle maggiori implicazioni sociali della ricerca sui bambini.

L'iniziativa COST è nata nel 1971 come quadro intergovernativo di cooperazione europea nella ricerca scientifica e tecnologica, attraverso il coordinamento a livello europeo delle attività di ricerca finanziate a livello nazionale. Le attività COST comprendono la ricerca di base e pre-competitiva, così come azioni di pubblica utilità, e sono sviluppate attraverso progetti di ricerca chiamati "azioni". Le azioni costituiscono una rete di progetti nazionali coordinati di ricerca che interessano almeno cinque diversi Stati membri.

Il programma COST si basa su un approccio flessibile di tipo *bottom-up*. Le azioni sono definite da un *Memorandum of understanding* firmato dai governi dei paesi coinvolti e la durata di ciascuna azione è generalmente di quattro anni.

I finanziamenti stanziati per l'iniziativa COST in base al settimo programma quadro (FP7)

COSA FINANZIA

Il programma COST **NON finanzia la ricerca in quanto tale**, ma sostiene esclusivamente il coordinamento di ricerche già sovvenzionate. In pratica, finanzia attività di collegamento in rete quali riunioni, conferenze, scambi scientifici a breve termine e azioni a largo raggio.

La COST Action CA 16125 con il titolo “*European network for translational research in children’s and adult interstitial lung disease*” è stata approvata il 24/10/2016 ed ha avuto il suo inizio ufficiale il 1 maggio 2017. Finora abbiamo 23 Stati membri del COST (Austria, Belgio, Repubblica Ceca, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Islanda, Irlanda, Israele, Italia, Malta, Olanda, Polonia, Portogallo, Romania, Serbia, Slovenia, Spagna, Svizzera, Turchia e Regno Unito) e 2 sedi internazionali (Sud Africa e Australia) che partecipano all’azione.

DI CHE COSA SI TRATTA

La malattia polmonare interstiziale del bambino (chILD) rappresenta un gruppo di patologie rare croniche complesse, a patogenesi variabile.

Questo gruppo eterogeneo di disordini non neoplastici, deriva da danni al livello polmonare con diversi modelli d’infiammazione e fibrosi con l’interstizio come sito primario delle lesioni.

Come succede anche in altre malattie orfane, nel bambino mancano dati sul corso naturale, sulla variabilità fenotipica, sulle associazioni con genotipo e sulla efficacia dei vari trattamenti.

Il decorso della malattia è molto variabile e dipende non solo dalla causa sottostante.

La rarità delle singole chILD contribuisce alla mancanza di studi randomizzati e controllati per l’efficacia per il trattamento. Il trattamento, pertanto, deriva da altre malattie o spesso sono basate sull’esperienza dei medici. Questa Action creerà una rete pan-europea di medici multidisciplinari (adulti e pediatrici), scienziati e pazienti e le loro famiglie e ha l’obiettivo di migliorare gli step diagnostici, per migliorare la accuratezza e di ridurre i tempi di attesa per la diagnosi.

Inoltre vuole provare ad avere una terapia strutturata e potenzialmente personalizzata.

L’azione stimolerà e coordinerà la ricerca multidisciplinare nell’età evolutiva, dall’infanzia all’età adulta, oltre a riportare le caratteristiche fisiopatologiche tra le diverse forme di ILD a livello molecolare. I risultati di questi sforzi creeranno grandi cambiamenti nella comprensione e nella gestione delle chILD. Dal momento che chILD è un termine generico per una serie di condizioni che implicano la maggior parte delle competenze puramente mediche o scientifiche, la Action porterà la dovuta attenzione alle maggiori implicazioni sociali della ricerca sui bambini

Per poter svolgere il lavoro al meglio sono stati creati 6 gruppi di lavoro (fig.1).

COSA FA

Le azioni COST non finanziano la ricerca, ma solo il *network*. Il *network*, per mantenersi forte, ha bisogno di incontri, *workshops* e *training schools*. Per questo la COST Action organizzerà durante tutta la sua durata una conferenza scientifica ogni anno per rimanere aggiornata sulle novità nell’ambito scientifico e per creare dei gruppi di lavoro allo scopo di sviluppare progetti di ricerca, creare una *training school* che abbia come obiettivo la parte pratica della gestione delle interstizio-patie (come diagnosi, *database* e *data entry*) e porre maggiore attenzione ai gruppi di lavoro per sviluppare idee e per creare ulteriori *network* e reti allo scopo di avere un maggiore impatto e più informazioni riguardo i temi dei vari gruppi. L’attenzione per i *social media*, per il sito *web* e per la formazione dei giovani dovrebbe promuovere ed aiutare una nuova classe di ricercatori, esperti in chILD, allo scopo di sostenere la ricerca futura. L’azione ha inoltre l’obiettivo di sostenere la partecipazione di giovani ricercatori ai congressi internazionali e di realizzare degli scambi internazionali per i progetti di ricerca per periodi di durata non superiore ai 3-6 mesi. Per ulteriori informazioni si rimanda al nostro sito *web*: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Child-EU/en/cost/index.html>.

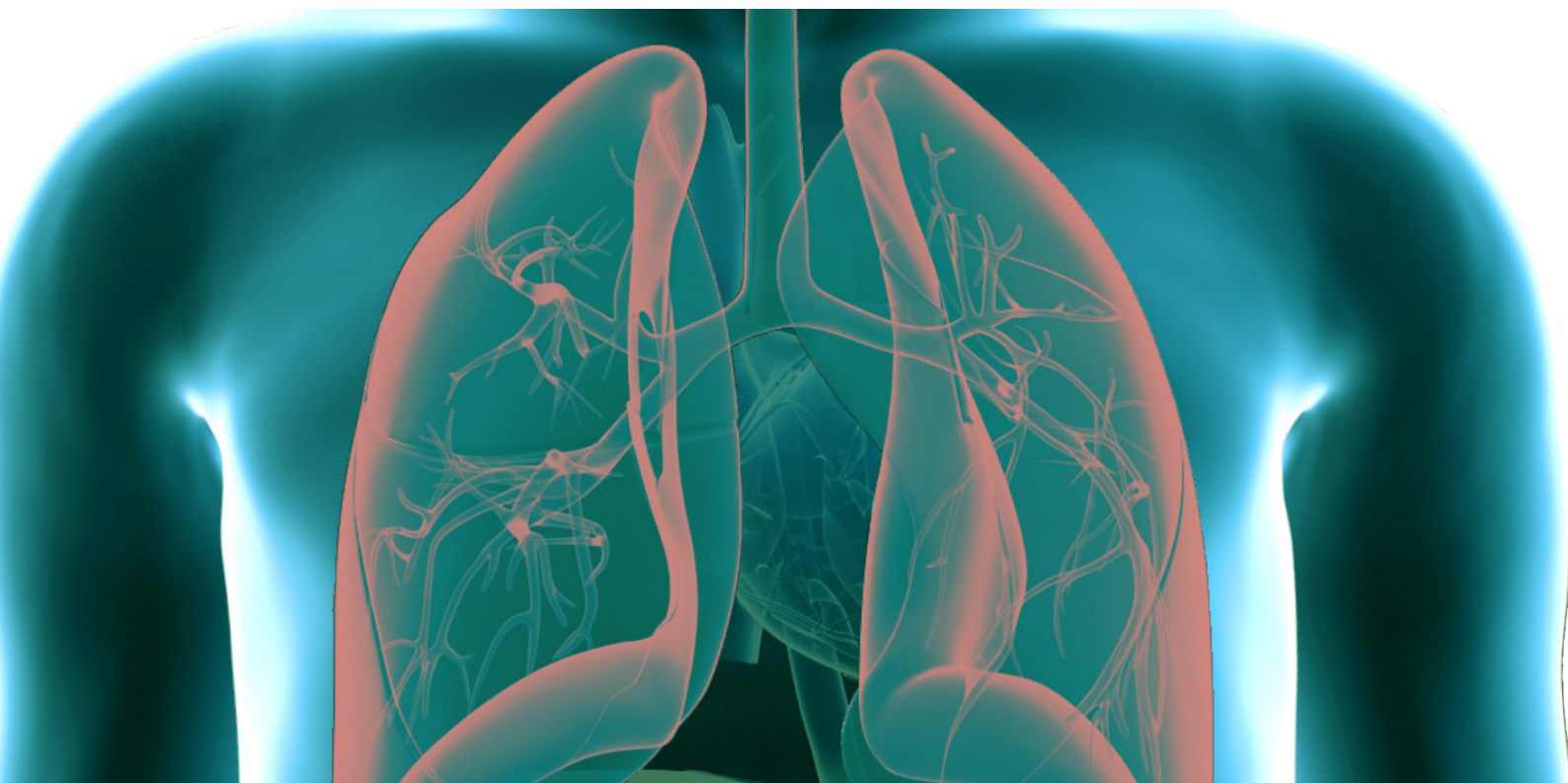
Sito COST: <http://www.cost.esf.org/>

Sito MIUR: http://www.miur.it/0003Ricerca/0142Ricerca/0252Progra/index_cf3.htm

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

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

Relazioni



La diagnosi delle chILDs

Diagnostic approach to the infant and child with interstitial lung diseases

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

Unità Operativa Complessa di Broncopneumologia, Area Semi-intensiva Pediatrica, Medicina del sonno e Ventilazione a Lungo Termine, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero (DPUO), Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù”, IRCCS, Roma, Italia

Corrispondenza: Nicola Ullmann **email:** nicola.ullmann@opbg.net

Riassunto: La malattia polmonare interstiziale nei bambini (chILD) è una patologia rara e la maggior parte dei centri vedrà solo alcuni casi/anno. La diagnostica differenziale è ampia ed arrivare alla diagnosi corretta in tempi utili per avviare il giusto trattamento e *follow-up* è spesso complesso. Vi sono ancora molte incertezze sulle indagini (invasive e non) più appropriate e mancano dei protocolli condivisi in ambito pediatrico.

Questo manoscritto riporta una proposta di iter diagnostico con le varie possibili indagini, la cui esecuzione va modulata sulla base delle condizioni cliniche e del grado di malattia del bambino affetto. L'approccio diagnostico deve inevitabilmente iniziare con un'accurata anamnesi e l'esame obiettivo, cui seguono esami ematochimici, ecocardiografia e test di funzionalità polmonare. Dal punto di vista strumentale è essenziale eseguire la tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace in centri specialistici. Laddove fosse utile al fine di stabilire una diagnosi precisa, possono essere incluse anche le indagini genetiche, la broncoscopia e la biopsia polmonare. In attesa di protocolli europei condivisi, l'obiettivo di quest'articolo non è suggerire ai medici un *iter* terapeutico, che comunque va modulato caso per caso, ma presentare una breve sintesi delle varie possibilità diagnostiche che, ad oggi, dovrebbero essere offerte a tutti i bambini affetti da chILD.

Parole chiave: malattie interstiziali polmonari, bronco-pneumopatia cronica ostruttiva, deficit di surfattante, proteinosi alveolare polmonare, bambini.

Summary: Interstitial lung disease in children (chILD) is a rare condition and most centers will only see a few cases/year. A wide differential diagnosis need to be considered and an early diagnosis is difficult but essential to start a correct treatment and follow-up. The most appropriate investigations, invasive and not, are still under debate, and shared protocols in children are still lacking.

This manuscript presents a proposal for a diagnostic approach with all the available investigations, which needs to be modulated on the basis of the patient's clinical conditions and severity of the disease. The diagnostic approach should always start with a detailed medical history and clinical examination, that should be followed by blood tests, echocardiography and pulmonary function tests. From an instrumental point of view, it is essential to perform a high-resolution chest computed tomography in specialized centers. Where useful, examinations can also include genetic investigations, bronchoscopy and lung biopsy, in order to establish a precise diagnosis.

Waiting for shared European protocols, the aim of this article is not to suggest a therapeutic approach to clinicians, but to present a brief summary of the various diagnostic possibilities that should be offered to all infants and children with chILD.

Key words: interstitial lung diseases, chronic obstructive pulmonary disease, surfactant dysfunction, pulmonary alveolar proteinosis, children.

INTRODUZIONE

La malattia polmonare diffusa (DLD) ad esordio in età infantile comprende un gruppo eterogeneo di patologie respiratorie 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 (1). Nella maggior parte dei casi, la DLD esordisce con un quadro di insufficienza respiratoria, associata o meno ad altri segni e/o sintomi quali tachipnea, ipossiemia, retrazioni toraciche, tosse, intolleranza allo sforzo fisico, scarsa

crescita e reflusso gastroesofageo. Inoltre, caratteristica comune è l'evidenza di infiltrati diffusi all'*imaging* polmonare. Questa presentazione clinica è tipica di diverse malattie respiratorie, rendendo la diagnosi differenziale complicata. Nel sospetto di DLD è necessario escludere patologie più comuni, quali le infezioni, le immunodeficienze congenite e/o acquisite, le anomalie delle vie aeree, la displasia broncopolmonare, le cardiopatie congenite, la discinesia ciliare primitiva e la fibrosi cistica, che possono esordire con un quadro clinico sovrapponibile.

Dalle ultime evidenze scientifiche è emersa la necessità di un nuovo approccio nella classificazione della DLD. Infatti, la differente evoluzione della storia naturale della malattia in età pediatrica rispetto a quella dell'adulto, l'identificazione di nuove mutazioni responsabili, il riconoscimento di un diverso fenotipo clinico nel bambino piccolo rispetto all'adulto e l'avanzamento delle tecniche diagnostiche hanno portato alla definizione di una nuova classificazione.

Le linee guida *dell'American Thoracic Society* del 2013 hanno pubblicato una classificazione aggiornata, che distingue la DLD dalle malattie polmonari interstiziali (ILD). Infatti, una volta escluse le cause più comuni di DLD, un neonato o un lattante è considerato affetto da pneumopatia interstiziale infantile (chILD) se almeno tre dei seguenti quattro criteri sono presenti:

- sintomi respiratori (tosse, respirazione rapida e/o difficile o intolleranza all'esercizio);
- segni respiratori (tachipnea, suoni avventizi, retrazioni, dita a bacchetta di tamburo, *failure to thrive* o insufficienza respiratoria);
- ipossiemia;
- anomalie diffuse alla radiografia del torace e/o alla tomografia computerizzata (TC) (2).

Le malattie interstiziali polmonari (ILD) rappresentano un gruppo nel quale vengono inserite anche condizioni nelle quali non vi è un vero e proprio interessamento dell'interstizio polmonare, come ad esempio l'iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia (3).

L'incidenza delle chILD in Europa va da 0.5 a 1 caso su 100,000. Nel Regno Unito e in Irlanda la prevalenza stimata è di 3.6 su 1,000,000 di bambini e in Germania l'incidenza è di 1.32 nuovi casi per milione di bambini/anno. La prevalenza e l'incidenza sono probabilmente molto sottostimate non soltanto a causa di errori diagnostici e per la mancanza di un codice ICD che consenta una stima del numero di nuovi casi, ma anche per l'assenza di un registro dati.

APPROCCIO ALLA DIAGNOSI

L'approccio alla diagnosi è guidato dalla valutazione del contesto clinico e della gravità della malattia, prendendo in considerazione fattori come ipossiemia (in veglia/sonno o durante sforzo), ipertensione polmonare, difficoltà di crescita, immunocompetenza, storia familiare positiva ed evoluzione della malattia. È fondamentale ottenere una buona anamnesi e una valutazione clinica completa.

Quest'ultima dovrebbe essere comprensiva della saturazione di ossigeno arterioso (SaO_2). La misurazione della SaO_2 mediante pulsossimetria è importante sia per la valutazione iniziale, sia per il monitoraggio clinico durante il *follow-up* del bambino affetto da chILD. La SaO_2 può essere valutata in veglia, in sonno o, nel bambino più grande, durante il test del cammino. I risultati sono talvolta di difficile interpretazione poiché la SaO_2 può fluttuare spontaneamente nel tempo ed essere influenzata da molti fattori, come artefatti da movimento, scarsa perfusione ed età del paziente (4, 5). Al momento non sono disponibili raccomandazioni sulle soglie di SaO_2 ; pertanto l'attuale proposta è di regolare l'ossigeno-terapia in base alle

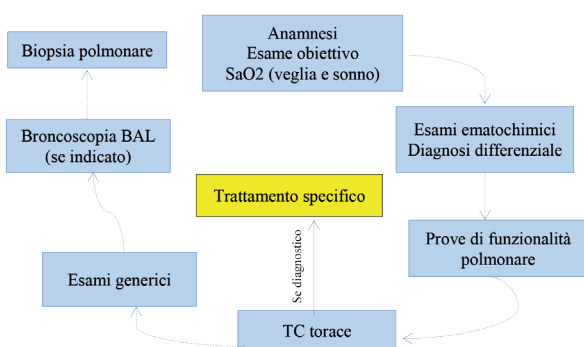


Fig. 1. Approccio diagnostico per il paziente con chILD. Qualora un esame permetta la diagnosi, non è sempre necessario proseguire con successivi accertamenti, ma si procede con l'avvio del trattamento specifico.

condizioni del paziente, cercando di mantenere il grado di saturazione basale (6).

Come vedremo più avanti, l'analisi genetica tramite semplice prelievo ematico può talvolta ovviare alla necessità di studi più invasivi come la biopsia polmonare e quindi dovrebbe essere considerata nel caso il sospetto clinico si indirizzi verso una specifica patologia (2).

La diagnostica per immagini del polmone permette di mettere in evidenza il grado di estensione della malattia, ma non è chiara la sua correlazione con la gravità della malattia, con la risposta alla terapia o con la prognosi.

La figura 1 rappresenta una schematizzazione dell'algoritmo diagnostico per il paziente con chILD.

ECOCARDIOGRAFIA E TEST DI FUNZIONALITÀ POLMONARE

L'ecocardiografia dovrebbe essere un'indagine precoce per escludere cardiopatie che possano mimare quadri clinici da pneumopatia e per identificare lo sviluppo di ipertensione arteriosa polmonare. Quest'ultima, ove presente, deve essere diagnosticata precocemente e trattata in collaborazione con i cardiologi pediatri.

Eseguire prove di funzionalità respiratoria (PFR) affidabili nei bambini piccoli è particolarmente complesso. Per quanto il quadro restrittivo sia maggiormente associato alla chILD, possono essere presenti anche *pattern* ostruttivi. I risultati delle PFR non sono specifici per la diagnosi di una particolare chILD e devono essere associati ad altri esami diagnostici, come ad esempio la TC ad alta risoluzione (HRCT), sia nella valutazione iniziale, sia nella valutazione della risposta terapeutica e della progressione della malattia (2). Il ruolo delle PFR anche nei bambini più grandi non è chiaro in mancanza di modelli di riferimento sufficientemente standardizzati. L'iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI) è caratterizzata da un pattern di iperinflazione e ostruzione del flusso aereo.

Il modello abituale tipico delle chILD è classicamente restrittivo, con FEV₁ ed FVC ridotti, rapporto FEV₁/FVC normale o addirittura elevato e volumi polmonari ridotti. La diffusione del monossido di carbonio è solitamente ridotta e, se elevata, si deve sospettare un'emorragia polmonare. Un volume residuo elevato e un aumentato rapporto volume residuo/capacità polmonare totale sono indicativi di intrappolamento aereo. Infatti, come precedentemente detto, il bambino con chILD può presentare occasionalmente anche un quadro di tipo ostruttivo.

IMAGING POLMONARE

La radiografia del torace è in molti casi la prima indagine effettuata, ma non permette di giungere a una diagnosi specifica (7). In uno studio retrospettivo condotto su 48 bambini con DLD, la radiografia del torace era anormale in tutti i casi (8), con riscontro di infiltrati di tipo interstiziale nel 75% dei casi, opacità alveolari nell'8% e quadri misti nel 13%.

Nei pazienti con NEHI, la radiografia del torace si presenta nella maggior parte dei casi normale o mostra un quadro di iper-insufflazione polmonare o di ispessimento peribronchiale, in linea con l'interessamento delle vie aeree periferiche (9).

La TC definisce la presenza, l'estensione ed il pattern della malattia polmonare e, nel caso in cui vi sia indicazione, permette di identificare il sito della biopsia polmonare. In alcuni casi può essere diagnostica, ma più spesso è di supporto a una diagnosi che è confermata sulla base della storia clinica, delle indagini di laboratorio e talvolta del lavaggio broncoalveolare e/o della biopsia polmonare. Le linee guida suggeriscono l'esecuzione della TC torace ottenendo sezioni sottili, in modo da poter caratterizzare al meglio la natura e la distribuzione della malattia polmonare.

La figura 2 mostra la TC del polmone di un paziente affetto da chILD.

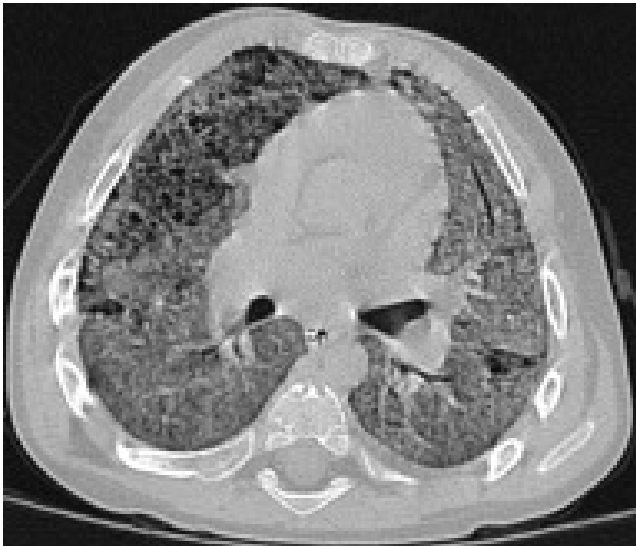


Fig. 2. Tomografia ad alta risoluzione del polmone in un paziente di 2 circa anni affetto da deficit del surfattante di tipo C. Evidenza di aree a vetro smerigliato bilateramente e di multiple aree di distruzione cistica a tipo "polmone ad alveare" localizzate ubiquitariamente.

movimento e/o alla sedazione. Tuttavia, attualmente non vi sono studi che paragonano questa tecnica alla HRCT standard o alla convenzionale TC nel bambino con chILD. Pertanto, al momento non vi è alcuna indicazione assoluta a riguardo, dal momento che sottoporre questi bambini a sedazione o anestesia significherebbe esporli ad un ulteriore rischio.

Le indagini di laboratorio non permettono di stabilire una diagnosi specifica di chILD. Tuttavia, consentono di escludere la presenza di co-morbidità e di rintracciare precocemente i segni di malattia sistemica. In particolare, è utile includere, in questi casi, esami ematologici ed indagini di laboratorio volte all'esclusione delle principali cause infettive ed allo studio dell'immunità e di condizioni di autoimmunità.

Nel corso degli ultimi anni un importante contributo alla diagnosi delle ILD è stato fornito dalla genetica, in particolare attraverso l'identificazione di nuove mutazioni che coinvolgono geni responsabili della produzione del surfattante. Mediante l'utilizzo di pannelli genetici preimpostati, attualmente è possibile identificare in breve tempo le principali cause genetiche associate a disfunzione del surfattante e ad altre patologie interstiziali, evitando l'utilizzo di esami più invasivi, come ad esempio la biopsia polmonare (11, 12). In Europa, in USA, in Australia e dal 2006 anche in Gran Bretagna è possibile ricercare mutazioni a carico delle proteine del surfattante (13). I principali geni coinvolti nei disordini della produzione del surfattante includono quelli per la produzione della proteina B (*SFTPB*), della proteina C (*SFTPC*), dell'*ATP binding cassette number A3* (*ABCA3*) e del *thyroid transcription factor-1* (*NKX2.1*). In particolare, in presenza di un neonato di età gestazionale ≥ 36 settimane affetto da insufficienza respiratoria acuta rapidamente progressiva non spiegata da altre cause e che non risponde alle terapie convenzionali, è molto raccomandata l'esecuzione di un approfondimento genetico, escludendo in particolare mutazioni a carico di *SFTPB* e *ABCA3*. Allo stesso modo, in presenza di un bambino più grande con malattia polmonare interstiziale non identificata e storia familiare positiva per malattie respiratorie croniche o distress respiratorio infantile, è opportuno richiedere l'analisi genetica per *SFTPC* e *ABCA3* (2).

L'espressione fenotipica è variabile tra i vari geni coinvolti. I portatori di mutazioni a carico di *SFTPB* presentano prevalentemente distress respiratorio neonatale, quelli con mutazioni di *ABCA3* e *SFTPC* mostrano una presentazione e un decorso clinico variabile da caso a caso, mentre quelli con mutazioni di *NKX2.1* presentano prevalentemente disordini neurologici ed ipotiroidismo congenito (2, 13, 14).

Nell'esecuzione della TC del torace è sempre importante seguire un protocollo pediatrico, in modo da minimizzare l'esposizione a radiazioni (2). Inoltre, anche la qualità delle immagini è fondamentale per un corretto orientamento diagnostico. Tuttavia, spesso ciò è difficile da realizzare dato il frequente esordio molto precoce della malattia e la scarsa collaborazione dei bambini. Per tale motivo, in alcuni casi è necessario ricorrere alla sedazione, anche se la comparsa di aree atelettiche secondarie all'anestesia può rappresentare un fattore confondente. Per ovviare a queste problematiche, in caso di necessità di sedazione si può far ricorso a tecniche ventilatorie che incrementano il reclutamento alveolare (10).

La HRCT ventilata controllata è una tecnica che facilita l'identificazione delle aree di intrappolamento aereo e a vetro smerigliato del polmone, mascherando gli artefatti dovuti al

In considerazione di tale avanzamento diagnostico, nel corso degli ultimi anni la richiesta di indagini genetiche è aumentata in maniera esponenziale. In una review che ha analizzato in maniera retrospettiva il fenomeno in un periodo di 5 anni, è stato dimostrato che solo nel 7.5% dei casi è possibile giungere ad una diagnosi definitiva, ovvero solo in 25 casi su 427 nei quali era richiesto un approfondimento genetico (13).

Come già detto, talvolta l'analisi genetica permette di ovviare a test più invasivi come la biopsia polmonare, fornendo importanti informazioni sulla prognosi degli individui affetti; tuttavia, gli elevati costi legati a tale indagine ed i lunghi tempi di esecuzione rappresentano un limite, soprattutto in quei casi nei quali l'evoluzione della malattia è rapidamente ingravescente (15). Oltre alle mutazioni più comuni che coinvolgono le proteine del surfattante, sono state identificate nuove mutazioni associate ad altreILD, come ad esempio le mutazioni e le delezioni di *FOXF1*, associate a displasia capillare alveolare con disallineamento delle vene polmonari, che va sospettata in presenza di un neonato con grave ipertensione polmonare senza altra spiegazione. Le mutazioni *X-linked* della filamina A sono responsabili di eterotopia nodulare periventricolare alla risonanza magnetica cerebrale, associata a grave DLD che si manifesta con aree di atelettasia e cisti polmonari alla TC del polmone e con ipertensione polmonare (16). Uno studio ha riportato che mutazioni nella sub-unità alfa di una proteina associata al coatomero sono causa di disregolazione immunitaria, artrite ed emorragia polmonare (17). Le mutazioni in *STAT3* possono causare autoimmunità e polmonite interstiziale linfocitaria (18). Mutazioni in *LRBA*, gene che codifica per una proteina coinvolta nel traffico di CTLA4 nelle cellule Treg, sono state identificate in pazienti con immunodeficienza comune variabile e polmonite interstiziale linfocitaria (19).

BRONCOSCOPIA

L'endoscopia delle vie aeree e il lavaggio bronco-alveolare (BAL) mediante l'utilizzo di broncoscopio flessibile sono utilizzati in età pediatrica per escludere infezioni e per la valutazione dell'anatomia e della fisiologia delle vie aeree. Inoltre, il BAL permette di raccogliere campioni dal parenchima polmonare per altri scopi diagnostici. Nei bambini con sospetta DLD, la broncoscopia presenta un ruolo chiave nella diagnostica differenziale con altre patologie o per l'esclusione di co-morbidità associate. In particolare, il BAL è utilizzato principalmente per escludere infezioni, emorragie ed aspirazioni, ma può essere utile anche in alcune condizioni come l'istiocitosi a cellule di Langherans, la proteinosi alveolare polmonare, le malattie da accumulo lisosomiale o la sarcoidosi (20, 21). Tuttavia, l'utilità di BAL seriati nel *follow-up* della DLD è ancora oggetto di controversie.

BIOPSIA POLMONARE

Le indicazioni e la corretta tempistica per effettuare una biopsia polmonare in un paziente con chILD sono ancora molto controverse. In generale, in pazienti con forme congenite, in condizioni cliniche stabili e con discreto accrescimento, non vi è indicazione a effettuare una biopsia chirurgica. Nei bambini che richiedono ossigeno-terapia, spesso la decisione rimane a discrezione del clinico curante ed esistono sicuramente pareri discordanti tra specialisti. Sicuramente vi è indicazione a sottoporre un bambino a questa procedura più invasiva quando il risultato potrebbe modificare il trattamento o il *follow-up*. Sarebbe sempre utile, qualora possibile, non avviare una terapia corticosteroidica prima di effettuare la biopsia.

La sede più corretta per il prelievo istologico (idealmente in due aree polmonari distinte) dovrebbe essere discussa insieme con il chirurgo, il patologo e lo specialista pediatra sulla base di una recente TC del torace. Per evitare possibili errori diagnostici o prelievi istologici non dirimenti, ogni singolo tessuto biotico dovrebbe essere di dimensioni adeguate (almeno 10 × 10 × 10 mm) e contenere vie aeree distali (22, 23).

L'IMPORTANZA DELLA COLLABORAZIONE MULTICENTRICA

Le DLD sono condizioni rare in pediatria; pertanto, anche per i centri specialistici, i casi seguiti in *follow-up* saranno limitati. Pertanto, per un miglior inquadramento diagnostico ed un adeguato *follow-up* è necessario un lavoro di gruppo multi-specialistico.

Talvolta la diagnosi può essere relativamente semplice, altre volte è invece complessa ed il paziente può presentare un esordio precoce e severo, richiedendo un adeguato livello di esperienza sia nella gestione clinica, sia nell'interpretazione delle indagini effettuate (come la TC e la biopsia polmonare). Esistono già da alcuni anni gruppi europei (ChILD-EU) che collaborano con l'obiettivo di riesaminare i casi più complessi, allo scopo di migliorare l'inquadramento diagnostico e costruire *databases* internazionali che possano fornire le basi per lo sviluppo di nuovi *trials* terapeutici.

CONCLUSIONI

In questo articolo abbiamo presentato i principali *steps* diagnostici che andrebbero offerti ad ogni piccolo paziente con il sospetto di chILD. È importante che i vari centri specialistici che si occupano di curare questi bambini seguano simili approcci diagnostici per uniformare l'assistenza e facilitare la ricerca futura.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Fan LL, Deterding RR, Langston C. *Pediatric interstitial lung disease revisited*. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 369.
- (2) Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. *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.
- (3) Vece TJ, Young LR. *Update on Diffuse Lung Disease in Children*. *Chest* 2016; 149: 836.
- (4) Enoch AJ, English M, Shepperd S. *Does pulse oximeter use impact health outcomes? A systematic review*. *Arch Dis Child* 2016; 101: 694-700.
- (5) Fouzas S, Priftis KN, Anthracopoulos MB. *Pulse oximetry in pediatric practice*. *Pediatrics* 2011; 128: 740-752.
- (6) Clement A, de Blic J, Epaud R, et al. On behalf of the chILD-EU collaboration. *Management of children with interstitial lung diseases: the difficult issue of acute exacerbations*. *Eur Respir J* 2016; 48: 1559-1563.
- (7) Copley SJ, Coren M, Nicholson AG, et al. *Diagnostic accuracy of thin-section CT and chest radiography of pediatric interstitial lung disease*. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 549-554.
- (8) Fan LL, Mullen AL, Brugman SM, et al. *Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children*. *J Pediatr* 1992; 121: 867.
- (9) Deterding RR, Pye C, Fan LL, et al. *Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia*. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 157.
- (10) Halter JM, Steinberg JM, Schiller HJ, et al. *Positive end-expiratory pressure after a recruitment maneuver prevents both alveolar collapse and recruitment/derecruitment*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1620-1626.
- (11) Nogee LM. *Genetic Basis of Children's Interstitial Lung Disease*. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2010; 23: 15.
- (12) Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, et al. *Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1*. *Chest* 2013; 144: 794.
- (13) Turcu S, Ashton E, Jenkins L, et al. *Genetic testing in children with surfactant dysfunction*. *Arch Dis Child* 2013; 98: 490-495.

- (14) Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. *Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 1120-1128.
- (15) Gupta A, Zheng SL. *Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate*. Arch Dis Child 2017; 102: 84-90.
- (16) Lord A, Shapiro AJ, Saint-Martin C, et al. *Filamin A mutation may be associated with diffuse lung disease mimicking bronchopulmonary dysplasia in premature newborns*. Respir Care 2014; 59: e171-7.
- (17) Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W, et al. *COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis*. Nat Genet 2015; 47: 654.
- (18) Milner JD, Vogel TP, Forbes L, et al. *Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations*. Blood 2015; 125: 591.
- (19) Lo B, Zhang K, Lu W, et al. *Autoimmune Disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy*. Science 2015; 349: 436.
- (20) Niggemann B, Rebien W, Rahn W, et al. *Asymptomatic pulmonary involvement in 2 children with Niemann-Pick disease type B*. Respiration 1994; 61: 55.
- (21) Carson KF, Williams CA, Rosenthal DL, et al. *Bronchoalveolar lavage in a girl with Gaucher's disease. A case report*. Acta Cytol 1994; 38: 597.
- (22) Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. *European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children*. Thorax 2015; 70: 1078-1084.
- (23) Langston C, Patterson K, Dishop MK, et al, *chILD Pathology Co-operative Group A protocol for the handling of tissue obtained by operative lung biopsy: recommendations of the chILD pathology co-operative group*. Pediatr Dev Pathol 2006; 9: 173-180.

Trattamento delle interstiziopatie polmonari nell'età pediatrica

Treatment of chILD

Roberta Cenedese, Martina Lazzarin, Deborah Snijders

Dipartimento Salute della Donna e del Bambino (SDB), Università degli Studi di Padova

Corrispondenza: Deborah Snijders **email:** deborah.snijders@unipd.it

Riassunto: La malattia polmonare interstiziale nei bambini (chILD) è una condizione rara caratterizzata da numerose possibili sottodiagnosi.

Si vuole offrire la possibilità di avere un approccio unificato nella terapia nel momento in cui viene fatta la diagnosi, poiché non sono mai stati condotti trial clinici controllati randomizzati. Lo scopo è di agevolare il medico nella propria carriera professionale, rendendolo preparato alla presenza di questi rari casi clinici.

Grazie alla collaborazione di più centri di tutta Europa, chILD-UE ha permesso di far progredire la comprensione di queste condizioni patologiche ed ha creato procedure operative e protocolli standard per l'indagine sulle chILD (1).

Per quanto riguarda la terapia, un protocollo ancora non è presente, ma abbiamo raccolto i possibili approcci terapeutici a nostra disposizione suddividendoli in terapie specifiche e non specifiche. Tra le terapie non specifiche, rientrano quelle che sono proposte alle chILD, con sotto-diagnosi non specifica, e mirano a ridurre l'infiammazione, come i corticosteroidi, l'idrossiclorochina e l'azitromicina, a migliorare la condizione clinica del paziente con terapie di supporto come ossigeno, ventilazione e fisioterapia respiratoria, ed a minimizzare le esacerbazioni di malattia, ad esempio con la scelta dell'antibiotico più specifico.

Le terapie specifiche per determinate condizioni patologiche invece sono spesso risolutive ed è quindi molto importante la precisione diagnostica, però non possono essere utilizzate indiscriminatamente perché molto costose e con possibili effetti collaterali di rilevante importanza.

La collaborazione multicentrica dovrà sempre essere perseguita allo scopo di garantire un database di dati essenziali, per futuri studi riguardo suddetti casi clinici al fine di migliorare la qualità di vita dei piccoli pazienti.

Parole chiave: chILD, terapia, malattia polmonare interstiziale.

Summary: Interstitial lung disease in children (chILD) is a rare condition characterized by a number of different underlying causes. This review offers the possibility to have a unified approach to therapy after the confirmation of the diagnosis. At the moment no randomized controlled clinical trials have been conducted for treatment of chILD. This review should facilitate the physician decision to treat in chILD.

Thanks to the collaboration of several centers across Europe, chILD-UE has made it possible to advance the understanding of these pathological conditions and has created operational procedures and standard protocols for chILD (1).

As far as therapy is concerned, no protocols or guidelines have been available, but the chILD EU collaborator have evaluated different treatment both disease specific and non-specific therapies. Among the non-specific therapies are those that are proposed in children without a specific subdiagnosis, and aim mostly to reduce inflammation, such as corticosteroids, hydroxychloroquine and azithromycin. In addition to improve the patient's clinical condition with supportive therapies such as oxygen, ventilation and respiratory physiotherapy, and to minimize the exacerbations of the disease.

The disease specific therapies are available only for certain pathological conditions, on the other hand, are often resolutive and therefore diagnostic accuracy is very important, but they cannot be used indiscriminately because they are expensive and with significant side effects.

The multi-center collaboration is needed to further improve treatment possibilities. chILD databases will be able to guarantee essential data, for future studies and specific cases of chILD, with the importance of improving quality of life.

Key words: interstitial lung disease, chILD, therapies

Le polmoniti interstiziali o interstizio-patie nei bambini (chILD) differiscono per molti aspetti dalla malattia polmonare interstiziale degli adulti (ILD). Innanzitutto lo spettro di condizioni dell'infanzia è molto ampio e comprende un insieme di oltre 200 condizioni patologiche distinte, associate a una varietà di classificazioni (2,3). Le chILD inoltre, pur se considerate nel loro insieme, sono una condizione rara con una prevalenza stimata di 0,36 per 100.000, rispetto a 60-80 per 100.000 per le ILD negli adulti (4). La maggior parte degli specialisti che lavorano presso ospedali europei medi non vedrà più di 5 casi/anno (5), perciò il numero esiguo di pazienti con cui entrano in contatto i centri individuali non permette di avere studi randomizzati-controllati sul trattamento e quindi, ad ora non esistono protocolli di trattamento. Per far fronte a ciò, negli ultimi anni la collaborazione di chILD-UE ha riunito centri di tutta Europa per far progredire la comprensione di queste considerazioni e, come parte di questo processo, ha creato procedure operative e protocolli standard per l'indagine sulle chILD in modo da permettere un approccio diagnostico e protocolli di trattamento armonizzati in tutta Europa (1).

Non ci sono studi randomizzati, in doppio cieco o controllati con placebo per ILD pediatriche, quindi tutte le raccomandazioni si basano su dati empirici. Negli ultimi anni è stato utilizzato il metodo Delphi: un metodo d'indagine iterativo, che si svolge attraverso più fasi di espressione e valutazione delle opinioni di un gruppo di esperti, in questo caso Europei e qualche americano dell'ATS (American Thoracic Society), con l'obiettivo di far convergere l'opinione più completa e condivisa. Questa collaborazione tra esperti ha permesso di avere un approccio unificato quando si fa diagnosi, ad esempio utilizzando corticosteroidi per via endovenosa e orale e terapie aggiuntive come l'idrossiclorochina e l'azitromicina, e suggerendo le dosi iniziali di trattamento che possono e devono essere modificate a discrezione del medico curante in qualsiasi momento (1).

OPZIONI DI TRATTAMENTO PER CHILD SE NON È STATA FATTA UNA DIAGNOSI SPECIFICA

Le terapie a nostra disposizione, nel caso in cui non si riesca a fare una diagnosi specifica, sono basate su farmaci che permettono di ridurre l'infiammazione e migliorare la sintomatologia. Il continuo confronto tra i maggiori esperti di chILD ha permesso di dare delle indicazioni sulle iniziali terapie da suggerire ai pazienti affetti e, per alcune classi di farmaci, sono stati anche proposti i dosaggi come si può vedere in tabella I. Le terapie non specifiche a nostra disposizione sono:

- **OSSIGENO e VENTILAZIONE**

Il solo ossigeno o la sola ventilazione meccanica sono generalmente utilizzati come terapia di supporto per i bambini con chILD quando vi è necessità, ad esempio nel bambino iposiemico. Alcuni bambini con ILD mostrano miglioramenti spontanei nel tempo tali da permettere di sospendere la somministrazione di ossigeno senza necessità di alcun trattamento aggiuntivo (6).

- **TERAPIA CORTICOSTEROIDEA**

A seconda della gravità, la terapia corticosteroidica può essere somministrata oralmente o come boli endovena. I boli endovena, dai dati empirici, risultano essere meno tossici (7).

La dose e i tempi sono stati proposti su base empirica dal confronto tra i maggiori esperti in materia; propongono come terapia in boli endovena l'uso di metilprednisolone, 500 mg/m² o 10 mg/kg, potendo aumentare fino ad un massimo di 30 mg/kg, al giorno per tre giorni consecutivi, seguiti da singole somministrazioni mensili alla stessa dose iniziale per 6 mesi. Il tempo che si ritiene necessario per valutare se c'è stata una risposta clinica è di 7 giorni per i bambini ventilati e di 28 giorni senza ventilazione. Da tutti gli esperti viene considerata la prima terapia da intraprendere o come alternativa al prednisolone orale specialmente nelle chILD senza ventilazione.

Generalmente si consiglia di evitare il prednisolone orale durante la terapia in boli, ma se ciò non fosse possibile, cosa che accade frequentemente per le chILD con ventilazione come

terapia di supporto, la dose iniziale proposta è di 0,5 mg/kg di prednisolone a giorni alterni (1 mg/kg per via orale usato tra le dosi in boli di metilprednisolone). Se invece si decide di somministrare prednisolone per via orale al posto della terapia in boli, la dose iniziale ragionevole è di 2 mg/Kg al giorno, da valutare dopo 28 giorni ed eventualmente ridurre in base alla risposta (1).

Ci sono segnalazioni empiriche sull'uso di corticosteroidi inalatori come mantenimento, ma l'evidenza che questi riescano a giungere sufficientemente distalmente e in una dose efficace è scarsa, per cui non vengono raccomandati.

La decisione terapeutica più difficile è certamente quella di determinare quando non vi sia più risposta agli steroidi, momento in cui è necessario diminuire la dose per evitare una notevole morbilità da steroidi. Alcuni studi propongono di provare altri tre cicli di boli ad alte dosi di metilprednisolone e, nel caso non vi siano miglioramenti, si ritiene raggiunto il limite di utilità degli steroidi. Non superare il limite è molto importante perché un prolungamento infruttuoso della terapia steroidea, porta all'osteoporosi, e può portare al rifiuto del bambino per un eventuale trapianto di polmone (6).

- **IDROSSICLOROCHINA**

Quest'agente antimalarico ha un certo numero di effetti immunologici che sembrano essere utili nelle ILD (8, 9), ed è considerato un farmaco molto sicuro. La dose attualmente consigliata è di 10 mg/kg con un tempo per valutare la risposta clinica alla terapia rispettivamente di 21-28 giorni o 3 mesi a seconda che il bambino sia supportato dalla ventilazione o meno. Sono presenti alcune segnalazioni di sordità che complicano il suo uso soprattutto nell'IPH (emosiderosi polmonare idiopatica) (10); sono stati segnalati anche casi di cecità e viene pertanto raccomandato di fare un controllo oftalmico all'inizio del trattamento (11), e nei bambini <6 anni, alcuni centri consigliano la dose di 6,5 mg/kg per ridurre la tossicità. Tra gli esperti, per quanto riguarda la terapia dei pazienti senza ventilazione, il 54% considera l'idrossiclorochina sufficiente come unica terapia nelle chILD lievi stabili e non vi è invece alcuna preferenza rispetto all'azitromicina come terapia di seconda linea (1).

Tuttavia, la pratica attuale è quella di aggiungerla agli steroidi nelle ILD pediatriche e mantenere la terapia con idrossiclorochina come ausilio durante la riduzione graduale degli steroidi (6).

- **AZITROMICINA**

Quest'antibiotico è utilizzato per il suo effetto antiinfiammatorio, al dosaggio di 10 mg/kg per 3 giorni a settimana e deve essere valutata la sua efficacia dopo 3 mesi di trattamento. Dagli ultimi confronti nella *task force*, il 51% considererebbe l'azitromicina sufficiente come unica terapia nelle chILD lievi e stabili, senza assistenza ventilatoria e, come già riportato in precedenza, è considerata al pari dell'idrossiclorochina come terapia di seconda linea (1).

- **ALTRI AGENTI CITOTOSSICI (AZIATOPRINA, METOTREXATE, CICLOSPORINA)**

I dati che abbiamo sull'utilizzo di questi farmaci in queste condizioni patologiche sono estremamente rari ed esclusivamente empirici; esistono casi clinici isolati e piccoli studi che sostengono l'uso di azatioprina, metotrexato, ciclosporina e plasmaferesi nel caso in cui gli steroidi abbiano fallito (6). Se dovesse esserci evidenza di malattia sistemica e se fossero contemplate terapie citotossiche o biologiche, sarebbe consigliato di coinvolgere un reumatologo o un ematologo pediatrico per decidere assieme se e in che modalità somministrare la terapia.

- **FISIOTERAPIA RESPIRATORIA**

Possono essere proposti al paziente diversi approcci fisioterapici volti alla rimozione delle secrezioni in presenza di ristagno di muco dovuto alla concomitanza di altre condizioni patologiche come la presenza di bronchiectasie o il difetto della clearance ciliare (12).

- **TERAPIA ANTIBIOTICA**

La terapia antibiotica è utilizzata generalmente durante le esacerbazioni di malattia, in cui il medico è tenuto a effettuare la coltura dell'escreato, per individuare l'eziologia specifica e per poter scegliere l'antibiotico più adatto anche in base alla resistenza locale.

- **ANTIFIBROTICI**

Questa è una nuova proposta di terapia di cui al momento non ci sono ancora studi a dimostrazione della loro efficacia nei pazienti pediatrici.

Attualmente però sono presenti studi di efficacia e sicurezza nell'utilizzo di farmaci antifibrotici, come Nintedanib, per la cura di pazienti adulti con malattia interstiziale e fibrosi progressiva (13); queste nuove strategie terapeutiche fanno ben sperare anche per l'ambito pediatrico.

- **TRAPIANTO**

L'ultima spiaggia per il trattamento di questo tipo di pazienti che non rispondono alla terapia farmacologica, può essere il trapianto di polmone, che, si è visto, avere successo in un piccolo numero di bambini, generalmente più grandi, con ILD; sia la donazione da cadavere che quella da donatore vivente possono essere considerate per questi pazienti.

Il rischio che la malattia ritorni nel polmone trapiantato è minimo eccetto, nell'istiocitosi a cellule di Langerhans (6).

Tab. 1. Dosi di farmaco da utilizzare e tempo previsto per valutare se c'è una risposta clinica.

	chILD con ventilazione	chILD senza ventilazione
Metilprednisolone		
Dose	Boli da 10 mg/kg o 500 mg/m ² EV (max 30 mg/kg)	Boli da 10 mg/kg o 500 mg/m ² EV In alternativa al prednisolone orale come terapia di prima linea
TRC	7 giorni	28 giorni
Prednisolone		
Dose	1 mg/kg per OS, in aggiunta ai boli di metilprednisolone	2 mg/kg per OS In alternativa ai boli di metilprednisolone come terapia di prima linea
TRC	7 giorni	28 giorni
Idrossiclorochina		
Dose	10 mg/kg	10 mg/kg
TRC	21-28 giorni Nei bambini <6 anni 6,5 mg/kg per ridurre la tossicità	3 mesi Nei bambini <6 anni 6,5 mg/kg per ridurre la tossicità Nessuna preferenza rispetto all'azitromicina come seconda linea.
Azitromicina		
Dose	10 mg/kg per 3 giorni a settimana	10 mg/kg per 3 giorni a settimana
TRC	3 mesi	3 mesi Equivalente all'idrossiclorochina come seconda linea.

chILD, malattia polmonare interstiziale infantile; EV, endovenoso; OS, orale; TRC, Tempo previsto per valutare se c'è stata una risposta clinica

TRATTAMENTO DI CONDIZIONI SPECIFICHE

La crescente disponibilità di terapie specifiche è una ragione importante per fare una diagnosi specifica. In seguito forniremo alcuni esempi per dimostrare che c'è molto più margine di terapia nelle chILD, piuttosto che il solo utilizzo di steroidi per tutti. Il potenziale beneficio di queste terapie è, però, accompagnato da un alto costo e da potenziali effetti collaterali molto gravi che impediscono un'applicazione indiscriminata.

- Iperplasia infantile delle cellule neuroendocrine (NEHI)
La NEHI è una tachipnea senza insufficienza respiratoria né distress respiratorio e attualmente viene considerata una tachipnea cronica dell'infanzia (11); per questa condizione specifica il trattamento di supporto con ossigeno è generalmente sufficiente come unica terapia per trattare questi bambini.
- Polmonite da ipersensibilità
Sebbene il prednisolone sia un trattamento importante, la cosa di fondamentale importanza per questa patologia è identificare e rimuovere l'allergene per ottenere un buon risultato (6).
- Granulomatosi di Wegener e capillarite polmonare neutrofila
Per trattare queste vasculiti dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento pulses con ciclofosfamide. Per i casi refrattari, alcuni studi hanno dimostrato che può essere una valida alternativa l'utilizzo di strategie anti-cellule B, impiegando l'anticorpo monoclonale anti-CD20, rituximab (14) sempre tenendo in considerazione la potenziale tossicità di queste terapie.
- Sarcoidosi, poliarterite nodosa e vasculiti rare
Il recettore solubile del fattore di necrosi tumorale (TNF)-alfa, etanercept, è stato utilizzato su base empirica, in combinazione con metotrexato, per la sarcoidosi pediatrica refrattaria (15). Sono state trattate con successo con etanercept anche altre cause di ILD tra cui la poliarterite nodosa e altre malattie vasculitiche rare (16).
Se l'etanercept fallisce, può valere la pena provare l'anticorpo monoclonale anti-TNF-alfa, infliximab però per queste i dati più importanti sono stati raccolti da pazienti adulti.
- Proteinosi alveolare polmonare
La proteinosi alveolare polmonare è una condizione caratterizzata da un accumulo di surfactante negli alveoli che ha come sintomi la dispnea, l'astenia e il malessere generalizzato. Il trattamento di questa patologia dipende dalla causa sottostante, ma poiché la maggior parte delle volte l'eziologia è sconosciuta, il trattamento di scelta per i pazienti che presentano sintomi importanti sono lavaggio polmonare totale o quantomeno di grandi volumi (16, 18) e il fattore ricombinante stimolante colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF) per via inalatoria o sottocutanea è stato utilizzato con successo (18-20). Il rituximab è invece stato sperimentato in casi refrattari (21).
- Istiocitosi a cellule di Langerhans
Sebbene l'istiocitosi a cellule di Langerhans sia di solito una malattia multisistemica, nei bambini è stata descritta prevalentemente una malattia polmonare; in ogni caso la terapia citotossica supervisionata da un oncologo è il trattamento di scelta per entrambe le forme. Per la salute di questi pazienti è fondamentale non essere esposti al fumo passivo e attivo.
- Emosiderosi polmonare idiopatica (IPH)
L'emosiderosi polmonare idiopatica è una malattia respiratoria caratterizzata da episodi ricorrenti di emorragia alveolare diffusa, in assenza di una causa apparente, che si manifesta di solito nei bambini e fortunatamente una recente serie di casi ha suggerito l'utilità della 6-mercaptopurina (22).

CONCLUSIONI E OBIETTIVI FUTURI

Come già ampiamente detto, non vi sono terapie ancora comprovate per tutte le condizioni che rientrano nelle chILD. Sicuramente quest'approccio multicentrico e di collaborazione ha permesso di delineare una strategia terapeutica che consente, se non una cura definitiva, certamente una migliore qualità di vita ai pazienti.

Tra gli obiettivi futuri ci sarà sicuramente lo sviluppo di studi clinici randomizzati, in doppio cieco o controllati con placebo per ILD pediatrici, grazie alla collaborazione tra i vari centri di riferimento per poter creare delle linee guida da seguire. Nel futuro è inoltre probabile che più terapie per malattie specifiche diventeranno disponibili, ed è proprio per questo motivo che risulta ancora più importante la precisione diagnostica.

Sempre più terapie specifiche per le mutazioni sono già a oggi disponibili o in via di sviluppo; ad esempio ataluren, è un trattamento disponibile per le malattie genetiche causate da un codone di arresto prematuro, in quanto permette di ignorare il segnale di arresto prematuro ma non quello normale (23); per questo farmaco però non ci sono ancora studi sulle ILD.

BIBLIOGRAFIA

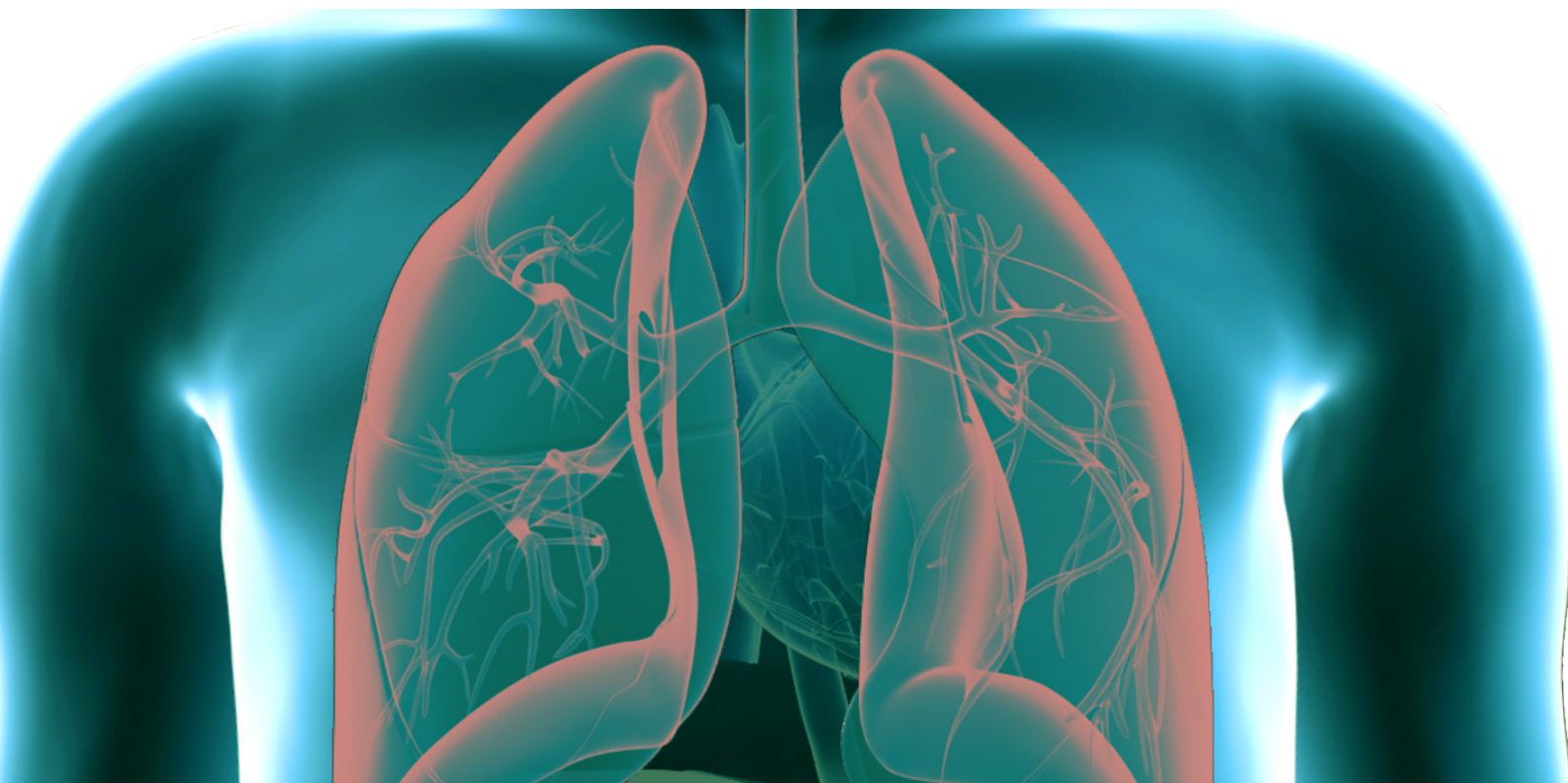
- (1) Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. *European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children*. Thorax 2015; 70:1078-1084.
- (2) Clement A, Allen J, Corrin B, et al. *Task Force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children*. Eur Respir J 2004; 24: 686-97.
- (3) Rice A, Tran-Dang MA, Bush A, et al. *Diffuse lung disease in infancy and childhood: expanding the chILD classification*. Histopathology 2013; 63: 743-755.
- (4) Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. *The epidemiology of interstitial lung diseases*. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 967-972.
- (5) Hime NJ, Zurynski Y, Fitzgerald D, et al. *Childhood interstitial lung disease: a systematic review*. Pediatr Pulmonol doi:10.1002/ppul.23183
- (6) Bush A, Nicholson AG. *Paediatric interstitial lung disease*. 2009, European Respiratory Society
- (7) Kerem E, Bentur L, England S, et al. *Sequential pulmonary function measurements during treatment of infantile chronic interstitial pneumonitis*. J Pediatr 1990; 116: 61-67.
- (8) Van der Heijden JW, Dijkmans BA, Scheper RJ, et al. *Drug insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs – from bench to bedside*. Nat Clin Pract Rheumatol 2007; 3: 26-34.
- (9) Kalia S, Dutz JP. *New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology*. Dermatol Ther 2007; 20: 160-174.
- (10) Coutinho MB, Duarte I. *Hydroxychloroquine ototoxicity in a child with idiopathic pulmonary haemorrhage*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2002; 62: 53-57.
- (11) Braun S, Ferner M, Kronfeld K, et al. *Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases*. Pediatr Pulmonol. 2015; 50:410-419.
- (12) Snijders D, Fernandez Dominguez B, Calgaro S, et al. *Mucociliary clearance techniques for treating non-cystic fibrosis bronchiectasis: is there evidence?* Int J Immunopathol Pharmacol. 2015; 28: 150-159.
- (13) Flaherty Kevin R, Kevin K Brown, Athol U Wells, et al. *Design of the PF-ILD Trial: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase III Trial of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease*. BMJ Open Respirat Research 4.1 2017: e000212. Patel AM, Lehman TJ. *Rituximab for severe refractory pediatric Wegener granulomatosis*. J Clin Rheumatol 2008; 14: 278-280.
- (14) Denys BG, Bogaerts Y, Coenegrachts KL, et al. *Steroid-resistant sarcoidosis: is antagonism of TNF- α the answer?* Clin Sci 2007; 112: 281-289.
- (15) Brik R, Gepstein V, Shahar E. *Tumor necrosis factor blockade in the management of children with orphan diseases*. Clin Rheumatol 2007; 26: 1783-1785.
- (16) Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, et al. *Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis*. Eur Respir J 2004; 23: 526-531.
- (17) Yamamoto H, Yamaguchi E, Agata H, et al. *A combination therapy of whole lung lavage and GM-CSF inhalation in pulmonary alveolar proteinosis*. Pediatr Pulmonol 2008; 43: 828-830.
- (18) Price A, Manson D, Cutz E, et al. *Pulmonary alveolar proteinosis associated with anti-GM-CSF antibodies in a child: successful treatment with inhaled GM-CSF*. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 367-370.

- (19) Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, et al. *Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1143–1148.
- (20) Borie R, Debray MP, Laine C, et al. *Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis*. Eur Respir J 2009; 33: 1503–1506.
- (21) Luo XQ, Ke ZY, Huang LB, et al. *Maintenance therapy with dose-adjusted 6-mercaptopurine in idiopathic pulmonary hemosiderosis*. Pediatr Pulmonol 2008; 43: 1067–1071.
- (22) Kerem E, Hirawat S, Armoni S, et al. *Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial*. Lancet 2008; 372: 719–727.

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

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

Casi clinici



Un bambino con tachipnea

A child with tachypnea

Paolo Del Greco¹, Claudia Calogero¹, Grazia Fenu¹, Cristina Beltrami¹, Chiara Caparrelli¹, Maria Alice Donati², Stefano Avenali³, Anna Maria Buccoliero⁴, Matteo Della Monica⁵, Barbara Maria Bergamini⁶, Enrico Lombardi¹

¹*Struttura Operativa Semplice Autonoma di Broncopneumologia, AOU Meyer, Firenze*

²*Struttura Operativa Semplice Autonoma di Malattie Metaboliche e Neuromuscolari Infantili AOU Meyer, Firenze*

³*Unità Operativa Complessa di Anestesia e Rianimazione, AOU Meyer, Firenze*

⁴*Struttura Operativa Complessa di Anatomia Patologica; AOU Meyer, Firenze*

⁵*Struttura Operativa Complessa di Genetica Clinica, AOU Meyer, Firenze*

⁶*Dipartimento Materno Infantile, AOU Modena*

Corrispondenza: Luana Nosetti **email:** luana.nosetti@uninsubria.it

Riassunto: I disturbi respiratori nel sonno (DRS) sono definiti come uno spettro di patologie caratterizzate da un'alterazione delle alte vie aeree con russamento e/o sforzo respiratorio dovuto ad aumentata resistenza delle alte vie aeree e collassabilità faringea. Essi comprendono: russamento abituale, ipo-ventilazione ostruttiva, sindrome da aumentate resistenze a livello delle alte vie aeree (UARS) e sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) nei suoi diversi gradi di severità. Negli ultimi anni sono cresciuti l'interesse e l'attenzione della comunità medica nei confronti di questi disturbi, soprattutto in età pediatrica, per via dell'impatto che questi possono avere sulla qualità di vita del bambino e sul suo sviluppo psico-fisico e per le gravi complicanze che possono insorgere se sottovalutati o trascurati.

Parole chiave: Sonno, disturbi respiratori nel sonno, OSAS, russamento, bambini

Summary: Sleep disordered breathing (SDB) definition includes a wide range of conditions characterised by upper airways alterations leading to snoring and/or increased breathing activity due to increased upper airways resistance and pharyngeal collapse. SDB includes habitual snoring, obstructive hypoventilation, upper airway resistance syndrome (UARS), and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) with its different degree of severity. During the last years the attention of the medical community towards SDB has considerably been increasing, especially in childhood, because of its negative impact on children's quality of life, growth and psico-physical development and its medical complications if underestimated or neglected.

Key words: Sleep, sleep disordered breathing, OSAS, snoring, children

CASO CLINICO

È giunto alla nostra osservazione un bambino di 18 mesi per insufficienza respiratoria cronica in quadro clinico respiratorio complesso. Il bambino è nato a termine da gravidanza normo-decorsa con ecografie prenatali riferite nella norma.

Non veniva riferita alcuna difficoltà respiratoria, né fabbisogno di ossigeno-terapia alla nascita, ed il decorso neonatale è stato regolare.

È stata riferita morbilità per episodi infettivi delle vie aeree superiori con crescita staturo-ponderale ai limiti inferiori della norma fino all'età di 15 mesi.

Per gran parte di questo periodo il bambino ha soggiornato all'estero e manca una documentazione sanitaria. All'età di 16 mesi è stato ricoverato presso altro ospedale per grave distress respiratorio (SpO₂ 60% in aria ambiente, tachipnea e cianosi).

Gli esami ematici mostravano un quadro di leucocitosi neutrofila con minimo rialzo degli indici di flogosi (globuli bianchi, 32,940/mm³; neutrofili, 72.1%; proteina C reattiva, 2.5 mg/dL), mentre la radiografia del torace evidenziava un "esteso addensamento parenchimale al lobo

inferiore di sinistra ed alla lingula ed iniziale addensamento parenchimale in sede parailare bilateralmente” (figura 1).

È stata dunque iniziata una terapia antibiotica parenterale ad ampio spettro, ma, data la gravità del quadro respiratorio (insufficienza respiratoria ipossiémico-normocapnica ossigeno-dipendente), il piccolo è stato trasferito presso il reparto di rianimazione. Alla luce della gravità clinica del paziente, è stata eseguita una tomografia computerizzata (TC) del torace, che evidenziava un diffuso quadro di iperdensità a vetro smerigliato bilateralmente con parziale risparmio di alcune aree in sede apicale paramediastinica (figura 2).

Durante il ricovero si è assistito ad un progressivo miglioramento delle condizioni generali, l'emocoltura è risultata sempre negativa, così come gli esami ematici di routine e lo screening immunologico (IgG, IgA, IgM e sottopopolazioni linfocitarie) e metabolico (acilcarnitine plasmatiche, acidi organici urinari ed aminoacidogramma urinario e plasmatico). Durante la degenza è stata ripetutamente tentata la sospensione dell'ossigenoterapia, ma senza successo, e il paziente è stato sempre ossigeno-dipendente, seppur con necessità di bassi flussi (1-2 L/min). A causa della persistenza del quadro respiratorio e dello scarso stato nutritivo, il piccolo è stato trasferito presso il nostro ospedale. All'arrivo il paziente presentava condizioni generali discrete, salvo una crescita ponderale inferiore ai limiti della norma (<3° percentile) e necessità di 0.5-1 L/min di ossigeno via cannula nasale per mantenere i valori di saturazione entro i limiti della norma. Durante il ricovero, malgrado l'iniziale stabilità clinica, il quadro radiologico ha continuato a mostrare ipodiafania bilaterale degli emitoraci e pertanto, alla luce della rivalutazione delle immagini TC (presenza di “crazy paving pattern”) e dell'andamento clinico, è stato posto il sospetto diagnostico di proteinosi alveolare polmonare (PAP).

È stata dunque eseguita una broncoscopia con lavaggio broncoalveolare (BAL).

L'esame citologico sul BAL ha evidenziato:

- con ematossilina-eosina, macrofagi alveolari 88%, neutrofili 6% e linfociti 6%;
- con colorazione di Perls, siderofagi 12%;
- con acido periodico di Schiff (PAS), abbondante materiale PAS positivo intra ed extracellulare (figura 3).

Inoltre, sebbene l'esame colturale del BAL sia risultato negativo, la *polymerase chain reaction* ha dato esito positivo per Cytomegalovirus e pertanto è stata iniziata terapia specifica con valganciclovir. Alla luce del reperto citologico, nel sospetto di PAP è stata ricercata nel siero la presenza di autoanticorpi anti GM-CSF ed è stato richiesto l'esame molecolare del DNA con



Fig. 1. Radiografia del torace che mostra esteso addensamento parenchimale al lobo inferiore di sinistra ed alla lingula ed iniziale addensamento parenchimale in sede parailare bilateralmente.



Fig. 2. Tomografia computerizzata del torace che mostra diffuso quadro di iperdensità a vetro smerigliato bilateralmente con parziale risparmio di alcune aree in sede apicale paramediastinica (“crazy paving pattern”)

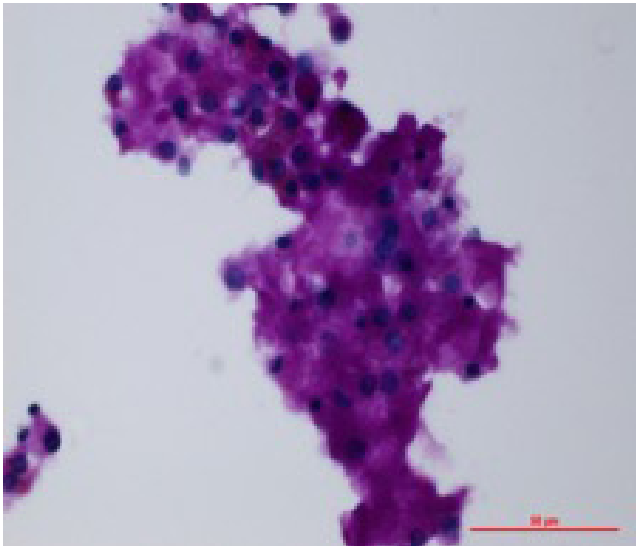


Fig. 3. Colorazione con acido periodico di Schiff (PAS) che mostra la presenza di abbondante materiale PAS positivo.

sequenziamento dell'esoma presso il Servizio di Genetica Clinica del nostro ospedale.

Sebbene la dinamica respiratoria sia rimasta invariata nelle prime settimane del ricovero, il piccolo ha progressivamente sviluppato un peggioramento del quadro di insufficienza respiratoria, associata a costante leucocitosi neutrofila malgrado la negatività delle emocolture e la normalità delle indagini immunologiche (TREC, KREC, DHR test, metaboliti ADA-SCID su urine e sangue, CFSE) e metaboliche ripetute. Gli esami specialistici richiesti hanno evidenziato la negatività sul siero della ricerca degli anticorpi anti-fattore stimolante dei granulociti macrofagi (GM-CSF), escludendo quindi la diagnosi di PAP autoimmune, mentre dall'analisi dell'esoma è emersa in omozigosi una variante nell'esone 22 del

gene *ABCA3*, all'epoca ancora non descritta in letteratura in alcun database ma suggerita come patogenetica e correlata con un quadro di PAP con deficit del surfactante a trasmissione autosomica recessiva.

Dato il progressivo peggioramento delle condizioni cliniche e della dinamica respiratoria, il paziente è stato trasferito presso la rianimazione del nostro ospedale dove, dopo un iniziale supporto con ventilazione non-invasiva, ha presentato necessità di ventilazione meccanica invasiva con intubazione. Durante la degenza in reparto intensivo sono state eseguite ripetute sedute endoscopiche con lavaggio polmonare totale, con apparente minimo e transitorio miglioramento clinico soltanto nelle prime ore post-intervento.

Inoltre è stato somministrato quotidianamente surfactante esogeno porcino ed è stato tentato un ciclo terapeutico di 15 giorni con steroide endovena, ma senza beneficio. Considerati l'aggravarsi del quadro respiratorio e lo scadente quadro nutritivo, in accordo con la famiglia, è stata valutata l'ipotesi del trapianto di polmone. Tale opzione non è stata poi attuata per l'*exitus* del paziente a 21 mesi di vita.

DISCUSSIONE

Il surfactante polmonare, un complesso di proteine proteiche, è sintetizzato, aggregato e secreto dalle cellule alveolari di tipo II ed ha la funzione di ridurre la tensione superficiale, ponendosi all'interfaccia aria-acqua a livello alveolare. La porzione lipidica rappresenta la quasi totalità del complesso, mentre la porzione proteica è associata alle proteine tipo A, B, C e D.

Un importante componente del metabolismo del surfactante è il trasportatore proteico (*ABCA3*) dei fosfolipidi all'interno dei corpi lamellari (1). Mutazioni dei geni delle proteine del surfactante sono state associate allo sviluppo di pneumopatie interstiziali.

La malattia polmonare causata da mutazioni del gene *ABCA3* è un disturbo ereditario autosomico recessivo. Una percentuale significativa di casi segnalati è rappresentata da eterozigoti composti con espressione variabile della malattia nel periodo neonatale o nell'infanzia (2).

Lo spettro clinico e la gravità della malattia polmonare causata dalla carenza di *ABCA3* è infatti estremamente variabile e fortemente dipendente dalle mutazioni causanti e dal modello morfologico-patologico indotto (3, 4). Uno studio di coorte del 2017 ha mostrato come la presentazione più frequente delle mutazioni del gene *ABCA3* sia un quadro di RDS neonatale severo, clinicamente non distinguibile dalla PAP e con rischio di esito infausto elevato entro il primo anno di età (5). Sebbene una piccola parte dei disordini del surfactante sia dovuta a mutazioni causanti una sua alterata o mancata produzione, la gran parte delle patologie del

surfattante che esitano in un quadro di PAP sono causate dalla distruzione del GM-CSF da parte di autoanticorpi, determinando così la perdita della cruciale funzione di *clearance* alveolare ed un conseguente accumulo di residui cellulari depositati in tale sede. Attualmente la PAP può essere classificata come primaria, a sua volta suddivisa in autoimmune quando è causata da autoanticorpi anti-GM-CSF (questa forma rappresenta circa il 90% dei casi) ed in ereditaria quando dovuta a mutazioni del gene per il recettore del GM-CSF (6), o secondaria. Quest'ultima forma, più frequentemente riscontrabile in età adulta, è associata principalmente a patologie sottostanti, quali malattie ematologiche (sindromi mielodisplastiche, leucemia mieloide acuta, leucemia linfoblastica acuta, leucemia cronica mielocitica, leucemia linfatica cronica, anemia aplastica, mieloma multiplo, linfoma e macroglobulinemia di Waldenstrom), neoplasie non ematologiche (adenocarcinoma polmonare, glioblastoma e melanoma), malattie infettive (citomegalovirus, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia*, *Pneumocystis jirovecii*), sindromi da immunodeficienza/disgregazione (AIDS, amiloidosi, sindrome di Fanconi, agammaglobulinemia, malattia di Bechet, dermatomiosite giovanile, acidosi tubulare renale e SCID) ed infine esposizioni tossiche per inalazione di polveri inorganiche (alluminio, cemento, silice, titanio ed indio), di polveri organiche (sostanze agricole, farina da forno, fertilizzanti e segatura) o di fumi (cloro, prodotti per la pulizia, benzina, petrolio, biossido di azoto, vernice e fumi di plastica sintetica). Infine, esiste una forma di PAP (in letteratura anche definita come PAP-Like) causata da mutazioni dei geni del surfattante (*SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* e *TTF1* (*NKX2.1*)). La forma associata a mutazioni del surfattante (come nel nostro caso) può esordire con un quadro di insufficienza respiratoria grave sin dalla nascita, mentre la presentazione clinica delle altre forme include dispnea ingravescente, tachipnea, tosse e perdita di peso in un quadro di pneumopatia interstiziale ad esordio adolescenziale o in età adulta.

La diagnosi può essere sospettata sulla base della storia clinica, di reperti radiologici tipici, della citologia al BAL, dei risultati della biopsia polmonare e/o di biomarker compatibili.

Indubbiamente, nel sospetto clinico di PAP, deve essere effettuata la ricerca degli anticorpi anti-GM-CSF al fine di escludere la forma autoimmune, che rimane la più comune.

Da un punto di vista radiologico, si possono spesso evidenziare opacità bilaterali e simmetriche alla radiografia del torace (non sempre presenti, soprattutto nelle fasi iniziali di malattia), mentre la TC del torace mostra un quadro di *ground glass* diffuso in tutte le forme di PAP.

Infine, a livello endoscopico il BAL può apparire denso e lattescente dal punto di vista macroscopico (soprattutto nelle condizioni più gravi), mentre l'esame citologico rivela tipicamente la colorazione PAS positiva e la presenza di macrofagi schiumosi associati a sedimenti epiteliali. Per quanto concerne il trattamento della PAP, l'unica evidenza di efficacia è a favore del lavaggio polmonare totale, che viene eseguito in anestesia generale usando un tubo con doppio lume endotracheale per ventilare un polmone mentre l'altro viene riempito e svuotato ripetutamente con soluzione fisiologica, allo scopo di rimuovere fisicamente il surfattante dal polmone.

Questa terapia non è stata ancora standardizzata e non esistono linee guida per un approccio univoco in termini di volume di soluzione fisiologica necessario, tipo di ventilazione post-intervento e successiva eventuale fisioterapia posizionale. Per la forma autoimmune esistono diversi studi sull'utilizzo di GM-CSF esogeno per via sia sottocutanea sia aereosolica, ma tale pratica ancora non ha presentato risultati incoraggianti (7, 8).

Infine, l'efficacia delle strategie terapeutiche finora considerate sembra non essere soddisfacente nei pazienti con mutazioni del gene *ABCA3*. Diversi studi mostrano una lieve risposta al surfattante esogeno dal punto di vista degli scambi gassosi, mentre l'utilizzo di steroide e idrossiclorochina ha presentato effetti esclusivamente transitori (5). Un *report* ha descritto un miglioramento significativo in pazienti con mutazione del gene *ABCA3* trattati con metilprednisolone ad alte dosi, idrossiclorochina e azitromicina in combinazione, ma ulteriori dati serviranno per confermare questi risultati (9). La ricerca scientifica dovrebbe focalizzare la propria attenzione su nuove terapie, allo scopo di identificare molecole che abbiano come bersaglio diretto le mutazioni e i meccanismi sottostanti a queste patologie.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. *Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease*. Annu Rev Med 2010; 61: 105-119.
- (2) Wert SE, Whitsett JA, Noguee LM. *Genetic disorders of surfactant dysfunction*. Pediatr Dev Pathol 2009; 12: 253-274.
- (3) Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, et al. *ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1026-1031.
- (4) Hartl D, Griese M. *Interstitial lung disease in children - genetic background and associated phenotypes*. Respir Res 2005; 6: 32-47.
- (5) Kröner C, Wittmann T, Griese M. *Lung disease caused by ABCA3 mutations*. Thorax 2017; 72: 213-220.
- (6) Suzuki T, Trapnell BC. *Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome*. Clin Chest Med 2016; 37: 431-440.
- (7) Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, et al. *Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis*. N Engl J Med 1996; 335: 1924-5.
- (8) Tazawa R, Hamano E, Arai T, et al. *Granulocytemacrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 1142-1149.
- (9) Hayes D Jr, Lloyd EA, Fitch JA, et al. *ABCA3 transporter deficiency*. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186 :807.

CASO CLINICO: Juvenile Systemic Sclerosis con iniziale interessamento polmonare

CLINICAL CASE: Juvenile Systemic Sclerosis with early pulmonary involvement

Antonino Francesco Capizzi¹, Giuseppe Fabio Parisi², Claudia Sette¹, Marta Mazzoni³, Oliviero Sacco¹.

¹ UOC Pediatria ad indirizzo pneumologico ed allergologico e Centro di Fibrosi Cistica, IRCCS "G. Gaslini", Genova, Italia

² UOC Broncopneumologia Pediatrica e Centro di Fibrosi Cistica, Università degli Studi di Catania, Italia

³ UOC Pediatria II-Reumatologia, IRCCS "G. Gaslini", Genova, Italia

Corrispondenza: Oliviero Sacco email: olivierosacco@gaslini.org

Riassunto: Le connettivi rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie autoimmuni, presenti anche in età pediatrica. Tra queste, la sclerosi sistemica è caratterizzata da un'eccessiva produzione di matrice extracellulare, secondaria a vasculite dei piccoli vasi associata a un'alterazione del sistema immunitario, con conseguente fibrosi della cute e degli organi interni. Sebbene le connettiviti interessino diversi sistemi dell'organismo, le complicanze respiratorie rappresentano un'importante causa di mortalità nei bambini affetti rispetto alla popolazione generale. Il riconoscimento precoce delle complicanze polmonari in età pediatrica è di fondamentale importanza per migliorare la prognosi. In questo report descriveremo un caso clinico indicativo.

Parole chiave: sclerosi sistemica; interstiziopatia polmonare; bambini; diagnosi e trattamento precoce.

Summary: Connectivitis are a heterogeneous group of autoimmune disorders that may affect also the paediatric population. Among them, the juvenile systemic sclerosis is characterized by an excessive extracellular matrix production, due to small vessel vasculopathy associated with an immune dysregulation, resulting in fibrosis of the skin and internal organs. Although connectivitis may affect any part of the body, pulmonary involvement represents an important complication, with a higher mortality rate than the general population. A prompt recognition and treatment of pulmonary complications in children is crucial to improve the prognosis of these patients. In this report we present an emblematic clinical case.

Key words: juvenile systemic sclerosis; interstitial lung disease; children; early diagnosis and treatment.

LA SCLEROSI SISTEMICA

Introduzione

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune caratterizzata da un'eccessiva produzione di matrice extracellulare secondaria a disregolazione del sistema immunitario, con conseguente fibrosi cutanea e viscerale e vasculopatia dei vasi di piccolo diametro (1). Gli esatti meccanismi patogenetici non sono ancora del tutto chiari. In soggetti predisposti geneticamente, la SSc si manifesta in seguito ad inadeguata attivazione della via classica del complemento e disregolazione dei linfociti T/B, con conseguente incrementata sintesi di alcune sostanze pro-infiammatorie, quali l'interleukina-6, il *tumor necrosis factor alpha* e la *macrophage inflammatory protein-1a*. Anche una neo-angiogenesi alterata e una ridotta suscettibilità all'apoptosi da parte dei fibroblasti e mio-fibroblasti favoriscono l'insorgenza della malattia (2). La classificazione di LeRoy e Medsger del 2001 permette di suddividere la SSc in quattro categorie (3):

- SSc cutanea diffusa (*diffuse cutaneous SSc*, dcSSc), in cui il coinvolgimento cutaneo è esteso distalmente alle articolazioni del ginocchio e del gomito oppure al viso;

- SSc cutanea limitata (*limited cutaneous SSc*, lcSSc), definita dall'estensione delle lesioni cutanee solo in prossimità delle articolazioni del ginocchio e del gomito o al tronco;
- SSc senza sclerodermia (*sine scleroderma SSc*, ssSSc), caratterizzata da episodi ricorrenti del fenomeno di Raynaud ed interessamento vascolare e viscerale, ma non cutaneo;
- SSc precoce, caratterizzata solo dalla presenza di fenomeno di Raynaud e/o alterazioni specifiche alla capillaroscopia e autoanticorpi correlati alla SSc.

Accanto alle manifestazioni cliniche, anche il profilo immunologico potrebbe aiutare il clinico a categorizzare i pazienti affetti da SSc. Infatti, una significativa positività per gli anticorpi anti-topoisomerasi I è stata riscontrata nei pazienti affetti da dcSSc, mentre quelli con lcSSc e ssSSc mostrano un valore significativamente elevato di anticorpi anti-centromero (1, 4).

Il coinvolgimento viscerale della SSc comprende manifestazioni cardiopolmonari, renali e gastro-intestinali. Le complicanze polmonari della SSc sono la malattia interstiziale polmonare (*interstitial lung disease*, ILD), presente nel 43-74% dei pazienti di larghe casistiche, e l'ipertensione polmonare (*pulmonary arterial hypertension*, PAH), presente nell'8-12% (1). Entrambe rappresentano circa il 60% delle cause di morte nei pazienti affetti da SSc (4, 5), per cui sono fondamentali la diagnosi e il trattamento precoce di tali complicanze.

Nei pazienti affetti da ILD la dispnea rappresenta il sintomo iniziale (87.5%), che poi tende a diventare progressivamente ingravescente (6). L'auscultazione del torace nei casi di ILD avanzata può evidenziare la presenza di rantoli crepitanti ad entrambe le basi polmonari (7). L'esame istologico della biopsia polmonare mostra ispessimento della parete alveolare e bande di tessuto connettivo nello spazio interstiziale, con anomala distribuzione vascolare fino alla completa alterazione dell'architettura parenchimale (8). La diagnosi di ILD è confermata mediante tomografia computerizzata del torace ad alta risoluzione (*high-resolution computed tomography*, HRCT), che dimostra la presenza di fibrosi del parenchima polmonare con opacità di tipo "ground glass", associate ad aree di *air-trapping* e conseguenti bronchiectasie da trazione. I dati della HRCT del torace eseguita al momento della diagnosi hanno un valore predittivo: l'assenza di anomalie radiologiche si associa, infatti, ad una buona prognosi a lungo termine (9). Oltre alla HRCT, la presenza di forme anche iniziali di ILD può essere diagnosticata con le prove di funzionalità respiratoria (PFR), che tipicamente dimostrano un quadro restrittivo più o meno marcato, con una riduzione del valore di capacità vitale forzata (*forced vital capacity*, FVC) <70% rispetto al valore predetto nel 40-75% dei casi (10). Tale deficit restrittivo si associa a una riduzione del valore di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (*diffusive lung capacity of carbon monoxide*, DLco). La percentuale di DLco, correlando con la gravità dell'inter-stiziopatia e della compromissione vascolare, ha un valore predittivo importante nei pazienti con SSc complicata da ILD e PAH. Il valore di DLco, infatti, tende a peggiorare soprattutto nei pazienti affetti da ssSSc, la forma di SSc in cui è più grave la compromissione del piccolo circolo (11).

L'ecocardiogramma Color-Doppler e la cateterizzazione delle cavità destre del cuore permettono di porre diagnosi di PAH, definita dalla presenza del valore di pressione arteriosa polmonare uguale o superiore a 25 mmHg e di pressione capillare polmonare a riposo inferiore o uguale a 15 mmHg. Anche se sono stati descritti casi di PAH isolata, i pazienti con SSc presentano nella maggior parte dei casi PAH secondaria a ILD e positività per gli anticorpi anti-centrioli e anti-ribonucleoproteine (12). Ne deriva che i fattori predittivi negativi per la prognosi dei pazienti con SSc sono: FVC <70%, DLco ridotto, anomalie cardiache, ILD e PAH, tutte caratteristiche cliniche che si ritrovano soprattutto nei pazienti in età adulta; infatti l'età media alla diagnosi è tra 44 e 48 anni, mentre l'età media al momento della complicanza respiratoria è 52-60 anni, ovvero vi è una latenza di 3-5 anni dalla diagnosi di SSc (1). Le diagnosi in età pediatrica sono rare ed avvengono generalmente in età puberale (1).

Terapia della SSc

Anche se non esiste un consenso universale, il trattamento della SSc si basa sull'utilizzo di diversi farmaci, tutti con attività immuno-soppressiva, la cui efficacia e sicurezza risulta confermata dai numerosi trials clinici randomizzati. Dopo un anno di trattamento con ciclofosfamide orale al dosaggio di 2 mg/kg/die, i pazienti con SSc complicata da ILD hanno mostrato un significativo miglioramento della FVC (+2.53%, $p=0.03$). Il micofenolato mofetile (*Mycophenolate Mofetil*, MMF), rispetto alla ciclofosfamide, ha mostrato meno effetti collaterali quali perdita di peso, leucopenia e piastrinopenia ed un miglioramento dell'indice di dispnea transitoria e del punteggio d'ispessimento cutaneo modificato da Rodnan (13).

Nei pazienti con SSc complicata da ILD la terapia prevede ciclofosfamide al dosaggio di 2 mg/Kg/die per almeno un anno oppure MMF fino a 1.5 g due volte al giorno per due anni. In caso di mancata risposta al trattamento convenzionale, si può aggiungere anche Rituximab, anticorpo monoclonale anti-CD20, che riconosce selettivamente le cellule B. Questo biologico, aggiunto nella terapia dei pazienti con SSc complicata da ILD, migliora il quadro restrittivo (14). Studi recenti hanno permesso di valutare l'efficacia di altri tipi di trattamento per i pazienti con ILD-SSc. L'associazione del tacrolimus, un inibitore della calcineurina, alla terapia convenzionale sembra migliorare la prognosi dei pazienti. Queste terapie sono per lo più impiegate nei pazienti adulti. In età pediatrica, come prima linea di trattamento, si ricorre spesso all'impiego del metotrexate (MTX), somministrato una volta alla settimana sottocute al dosaggio di 15 mg/m². Il MTX è in questi casi il farmaco di prima scelta per la sua maneggevolezza e assenza di effetti collaterali clinicamente importanti, avendo l'accortezza di aggiungere alla terapia, il giorno dopo la sua somministrazione, una dose congrua di acido folico. Al MTX si possono poi aggiungere anche altri farmaci, come l'MMF, impiegato anche in età pediatrica.

Il trapianto di polmone rappresenta il trattamento da riservare ai casi di estrema gravità e refrattarietà di ILD-SSc (15).

CASO CLINICO

Descriviamo il caso di una ragazza di diciassette anni con SSc seguita in equipe dalla reumatologia e dalla pneumologia dell'istituto G. Gaslini.

L'inizio della sintomatologia risale agli otto anni di età (maggio del 2008), con la comparsa di tenosinovite a carico del polso destro e poi interessamento anche della caviglia destra. Gli esami ematochimici mostravano una positività degli anticorpi anti-nucleo (ANA), con titolo di 1:320 e pattern finemente granulare. Veniva avviato trattamento con antinfiammatori non



Fig. 1. *Minimo ispessimento del piccolo interstizio in sede mantellare anteriore superiore. Sono visibili piccoli tralci fibrotici che giungono fino alla pleura (freccia).*



Fig. 2. *Piccole bronchioloectasie da trazione da parte del parenchima polmonare circostante, che non ha la normale elasticità ma è più rigido per iniziale fibrosi.*

steroidi. L'anno seguente (gennaio 2009), considerata la persistenza dell'artrite con coinvolgimento di entrambi i polsi, del medio-piede destro e della seconda articolazione metacarpo-falangea della mano destra, si decideva di iniziare terapia con methotrexate (MTX).

A dodici anni di età (gennaio 2012) si riscontrava fenomeno di Raynaud alle mani, che si accentuava con l'esposizione alle basse temperature. Si confermava positività degli ANA (1:320, pattern omogeneo/nucleolare), con ENA positivi ed anticorpi anti-Scl70 (anti-topoisomerasi I) positivi ++++. La capillaroscopia mostrava un quadro compatibile con "scleroderma-pattern". La spirometria evidenziava note restrittive (FVC e FEV₁ pari a 78% ed 81% dei predetti, rispettivamente) ed il DL_{CO} una lieve riduzione (68% del predetto). Non esistevano esami spirometrici precedenti di confronto poiché non era mai stata presente una sintomatologia respiratoria. All'esame articolare non era più presente artrite, ma a livello delle dita delle mani e al volto la cute iniziava a presentarsi anelastica.

Nel successivo controllo di marzo 2012 veniva eseguita una TC polmonare, che visualizzava iniziali aree di *ground glass* presso l'apice di entrambi i polmoni nei segmenti anteriori ed aumento dell'interstizio soprattutto ai campi medi e basali, estendentesi fino al parenchima sub-pleurico, con strie fibrotiche che giungevano fino a contatto con la pleura. Alle basi bilateralmente erano presenti bronco/bronchioloectasie da trazione sulle vie aeree da parte del parenchima circostante più rigido del normale per stato d'iniziale fibrosi. Era infine presente beanza del lume dell'esofago per parte del suo decorso (figura 1 e figura 2).

La presenza di interstiziopatia associata al fenomeno di Raynaud, al reperto di autoanticorpi specifici, alle anomalie cutanee ed alla capillaroscopia, consentiva di porre diagnosi di SSc. Veniva confermata la terapia in atto con MTX come unico farmaco (15 mg/m² di superficie corporea sottocute una volta/settimana, seguito il giorno seguente da acido folinico come *rescue therapy*). A gennaio 2013 venivano ripetute spirometria e DL_{CO}, che si mostravano invariati rispetto al precedente controllo, ed anche la TC del torace dimostrava un quadro sostanzialmente invariato rispetto alla precedente di dieci mesi prima. Alla luce dell'esame clinico e dell'assenza di progressione di malattia a carico del parenchima polmonare veniva quindi deciso di non modificare lo schema terapeutico in corso.

Le TC del torace eseguite ad aprile 2014 ed a marzo 2016 hanno confermato la stabilità dell'interstiziopatia polmonare. A settembre 2016 la malattia si confermava stazionaria e si manteneva invariata la terapia con MTX. Agli esami si confermava la positività degli anticorpi anti-Scl70. A dicembre 2016 si eseguiva un'ecocardiografia, risultata nei limiti della norma, salvo evidenza di lieve prolasso mitralico con minimo rigurgito non emodinamicamente significativo. Nel controllo di marzo 2017 la spirometria confermava lieve deficit di tipo restrittivo (FVC e FEV₁ pari all'84% ed al 90% del predetto, rispettivamente), mentre il DL_{CO} confermava una lieve riduzione della diffusione polmonare (66% del predetto). Negli ultimi controlli (giugno ed ottobre 2017) si confermava la stabilità della malattia sia a livello cutaneo, ove veniva riscontrato anche un netto miglioramento del fenomeno di Raynaud, sia a livello polmonare, con prove spirometriche pressoché invariate (FVC e FEV₁, 80% e 93% del predetto), mentre il DLCO mostrava una lieve riduzione rispetto al precedente (61%). Si manteneva pertanto invariato il dosaggio del MTX, unica terapia in atto.

CONCLUSIONI

Questo caso clinico dimostra come la SSc, benché sia una patologia considerata tipica degli adulti, con un'età media alla diagnosi nella quinta decade di vita, possa essere anche una malattia di interesse pediatrico e come già in tale età vi possa essere un interessamento polmonare.

La gestione del paziente affetto da SSc spetta di norma al reumatologo, ma è altrettanto importante il coinvolgimento del pneumologo pediatrico nel *follow-up* della malattia, per l'impatto che le complicanze polmonari hanno sulla qualità della vita e sulla prognosi dei pazienti. Il riconoscimento precoce delle complicanze polmonari è di fondamentale importanza per contra-

starne l'evoluzione. Infatti, non vi sono al momento farmaci che possano revertire la fibrosi del parenchima polmonare una volta che questa sia comparsa. Pertanto, il quadro fibrotico è da considerarsi irreversibile e può, al momento, essere curato solo nella sua fase iniziale di stato infiammatorio, prima che da questo si passi velocemente alla fase di deposizione di collagene, con conseguente fibrosi.

Nel monitorare la progressione della malattia verso un suo possibile coinvolgimento polmonare, non si può chiaramente ricorrere all'esecuzione di HRCT con scadenza semestrale/annuale. Si deve quindi ricorrere alle PFR, che sono ripetibili senza alcuna limitazione, poiché non associate ad effetti collaterali. Com'è anche dimostrato nel nostro caso clinico, vi è una buona corrispondenza tra i dati ottenuti con l'HRCT e le PFR; pertanto, se queste ultime dimostrano dei valori stabili, non vi è necessità di sottoporre il paziente a controlli HRCT ravvicinati, né di variare la terapia di base.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Sanchez-Cano D, Ortego-Centeno N, Callejas JL, et al. *Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the spanish scleroderma study group*. Rheumatol Int 2018 Jan. doi: 10.1007/s00296-017-3916-x. [Epub ahead of print]
- (2) Barsotti S, Bruni C, Orlandi M, et al. *One year in review 2017: systemic sclerosis*. Clin Exp Rheumatol 2017; 35: S3-20.
- (3) LeRoy EC, Medsger Jr. *Criteria for the classification of early systemic sclerosis*. J Rheumatol 2001; 28: 1573-1576.
- (4) Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, et al. *Scleroderma lung disease*. Eur Respir Rev 2013; 22: 6-19.
- (5) Jawad H, McWilliams SR, Bhalla Sanjeev. *Cardiopulmonary manifestations of collagen vascular diseases*. Curr Rheumatol Rep 2017; 19: 71.
- (6) Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, et al. *The registry of the German network for systemic sclerosis: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement*. Rheumatology 2008; 47: 1185-1192.
- (7) Sanchis DV, Garcia GA, Yglesias PJM. *Systemic sclerosis sine scleroderma presenting as pulmonary interstitial fibrosis*. Clin Rheumatol 2006; 25: 382-383 (Agard C, Hamidou M, Meriot M, et al. *Systemic sclerosis sine scleroderma revealed by pulmonary interstitial fibrosis*. Rev Med Interne 2002; 23:1032-1034.
- (8) Rodnan GP, Fennel RH. *Progressive systemic sclerosis sine scleroderma*. JAMA 1962; 180: 665-670 (Miller RD, Fowler WS, Helmholtz FH Jr. *Scleroderma of the lungs*. Proc Staff Meet Mayo Clin 1959; 34: 66-75) (Crown S. *Visceral scleroderma without skin involvement*. BMJ 1961; 2: 1541-1543.
- (9) Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD, et al. *Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline*. Arthritis Care Res 2006; 55:598-602 (Steen VD. *The many faces of Scleroderma*, vol.34. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2008, 1-15.
- (10) Hayakawa I, Sato S, Hasegawa M, et al. *A case of scleroderma spectrum disorder with anticentriole antibody and pulmonary hypertension*. Clin Rheumatol 2004; 23: 266-268.
- (11) Pauling JD, Gunawardena H, Coghlan JG, et al. *Pulmonary artery hypertension as the presenting feature of the systemic sclerosis sine scleroderma*. Rheumatology 2008; 47: 1431-1432.
- (12) Hooper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. *Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 42-50.
- (13) Clements PJ, Tashkin D, Roth M, et al. *The scleroderma lung study II, SLSII, shows that both oral cyclophosphamide and mycophenolate mofetil are efficacious in treating progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis*. Arthritis Rheumatol 2015; 67: 1075.
- (14) So-My Koo, Soo-Taek Uh. *Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: the pulmonologist's point of view*. Korean J Intern Med 2017; 32: 600-610.
- (15) Foeldvari I. *Update on Juvenile Systemic Sclerosis*. Curr Rheumatol Rep 2015; 17: 18.

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

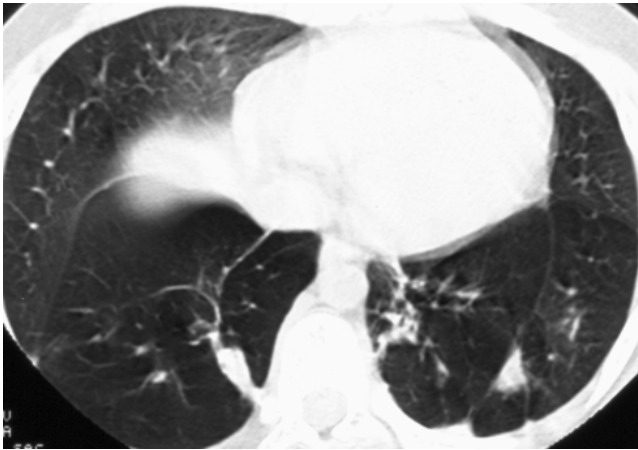


Fig. 1. Tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace. Sono evidenti le tipiche alterazioni della bronchiolite obliterante, caratterizzate da zone patologiche di ridotta attenuazione e bronchiectasie cilindriche bilaterali ai lobi inferiori.

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 neutrofilii (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 anatomico-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. Eziologia 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 emopoietiche
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.

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 tachi-dispnea 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%).

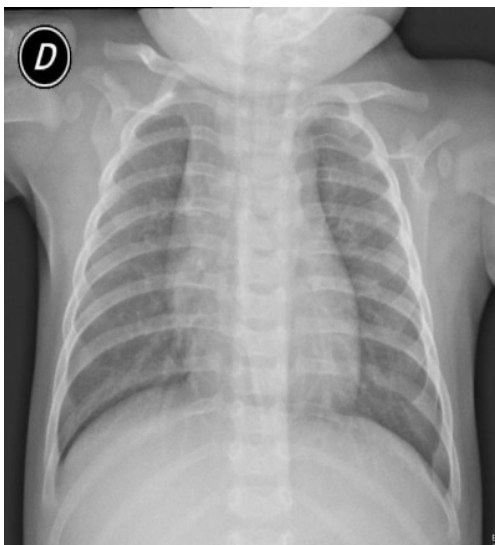


Fig. 1. Radiografia del torace, che documenta un quadro di iperespansione polmonare bilaterale.

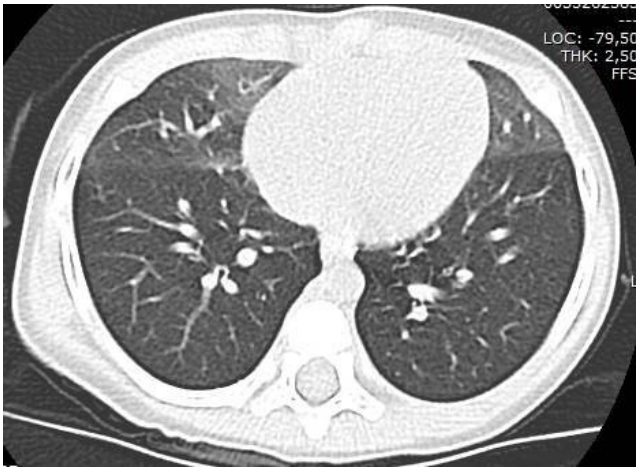


Fig. 2. Tomografia computerizzata ad alta risoluzione. La scansione mostra aree definite di opacità a vetro smerigliato, più marcate nel lobo superiore destro, nel lobo medio e nella lingula, con la tipica distribuzione simmetrica ad "ali di pipistrello".

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).

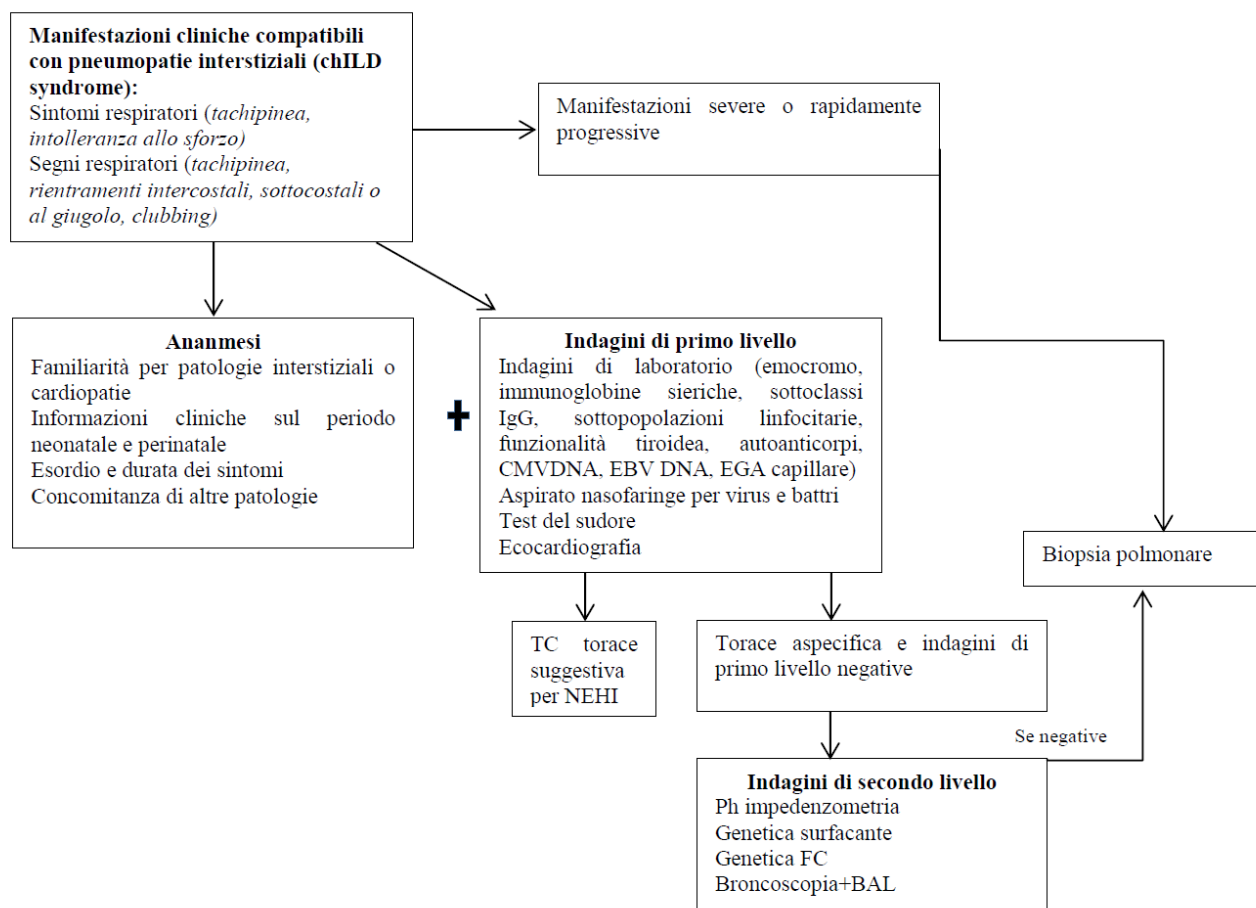
Il bambino è stato dimesso senza terapia, ma con un regolare *follow-up* pneumologico. All'età di 18 mesi il bambino appariva eupnoico, con un'auscultazione del torace normalizzata.

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 patognomnico 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 patognomnici 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.

Un caso di Churg-Strauss

A case of Churg Strauss

Paola Gallo¹, Alessandra Iacono¹, Lisa Pecorari²

¹ *Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Ferrara*

² *Pediatra di Libera Scelta, Ferrara*

Corrispondenza: Lisa Pecorari email: lisa.pecorari@gmail.com

Riassunto: La Sindrome di Churg-Strauss è una vasculite necrotizzante dei piccoli e medi vasi che coinvolge principalmente il tratto respiratorio, caratterizzata da iper-eosinofilia ed asma. L'etiologia non è ben nota. È una patologia poco comune in età pediatrica e questo, unitamente all'eterogeneità clinica, rende difficile la diagnosi. Riportiamo il caso di un bambino di dodici anni con storia di poliposi nasale e patologia asmatica ingravescente.

Parole chiave: vasculite, iper-eosinofilia, spirometria, tomografia computerizzata

Summary: Churg-Strauss syndrome is a necrotizing vasculitis of small and medium-sized vessels that mainly involves the respiratory tract and that is characterized by hypereosinophilia and asthma. Its etiology is not well known. It is an uncommon pathology in childhood and this, together with the clinical heterogeneity of the disease, makes the diagnosis challenging. We report the case of a 12-year-old child with history of nasal polyposis and progressively severe asthma.

Key words: vasculitis, hypereosinophilia, spirometry, computed tomography.

CASO CLINICO

N. è stato valutato per la prima volta nei nostri ambulatori all'età di sette anni per una storia clinica caratterizzata da episodi ricorrenti di bronchite asmatica dall'età di due anni (circa dieci episodi/anno) e da recente comparsa di rino-congiuntivite. La spirometria documentava segni di ostruzione con bronco-reversibilità, mentre i prick test risultano positivi per graminacee. Sono stati prescritti terapia di fondo con steroidi inalatori per il broncospasmo e trattamento topico per la rino-congiuntivite, con buon controllo della sintomatologia e regolare attività fisica (calcio) per due anni. All'età di nove anni è stato rivalutato a seguito di un peggioramento della sintomatologia dovuta sia alla rino-congiuntivite, sia all'asma. Erano comparse, infatti, esacerbazioni asmatiche mensili di moderata intensità, con sintomi notturni e da sforzo tali da rendere necessaria la riduzione dell'attività fisica. Alla visita otorinolaringoiatrica, eseguita per persistenza dei sintomi nasali ostruttivi non responsivi a terapia topica, è stata evidenziata una neoformazione polipoide, successivamente asportata. Il test genetico per fibrosi cistica documentava la presenza di una mutazione in eterozigosi (R75Q) del gene *CFTR*, che tuttavia non giustificava il quadro clinico. Alla spirometria di controllo eseguita ad undici anni di età si evidenziava una severa riduzione dei volumi polmonari (figura 1).

Alla terapia in atto (fluticasone + salmeterolo) è stata aggiunta la claritromicina. A distanza di pochi giorni da questa variazione terapeutica il bambino è stato ricoverato per un'esacerbazione asmatica severa. Gli esami ematici sono risultati nella norma, compresi la conta degli eosinofili ed il dosaggio dell'alfa1-antitripsina. Nel sospetto di una bronchiolite obliterante, ha eseguito una tomografia computerizzata, che documentava la presenza di una piccola area di aumentata densità a tipo "vetro smerigliato" in regione sub-pleurica e di diffuse aree di *air trapping*.

Le immagini erano compatibili con un quadro d'interstiziopatia tipo bronchiolite obliterante (figura 2).

La broncoscopia era nella norma, così come l'analisi citologica del lavaggio bronco-alveolare. La ricerca sul bronco-lavaggio dell'adenovirus (mediante *polymerase chain reaction*), eseguita nell'ipotesi di una bronchiolite obliterante post-infettiva, è risultata negativa. Le valutazioni

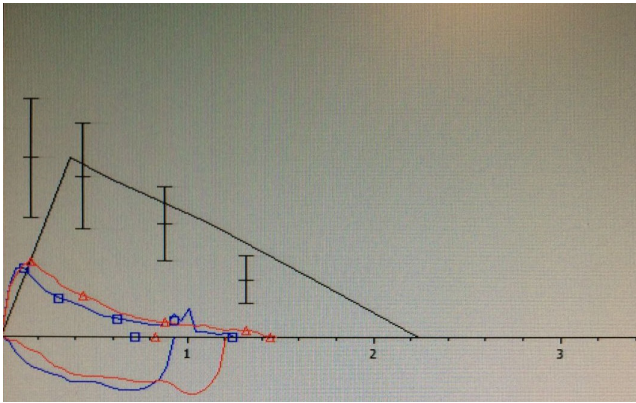


Fig. 2. Spirometria.

cardiologiche e otorinolaringoiatriche erano nella norma.

N. è stato dimesso in terapia con azitromicina (3 giorni/settimana per 4 settimane), salmeterolo, fluticasone, montelukast e steroide nasale. Nell'arco di due mesi si sono susseguiti altri quattro ricoveri per asma severo, durante i quali N. ha necessitato sempre di steroidi parenterali e di ossigenoterapia, oltre al broncodilatatore. L'emocromo è sempre stato normale e sono risultati negativi il quantiferon e le sierologie per *Mycoplasma*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* e *Bordetella*. Il test di diffusione alveolo-capillare di CO ed il test del cammino erano normali. È stata intrapresa una terapia con boli di metilprednisolone alla dose di 10 mg/kg/die per tre giorni, con normalizzazione del quadro clinico.

Per la comparsa di una tumefazione parotidea e latero-cervicale sinistra non dolente e in apiressia, ha eseguito un'ecografia del collo, che mostrava un quadro di scialoadenite parotidea e sottomandibolare bilaterale con linfo-adenopatie reattive in sede cervicale e sottomandibolare. Gli esami ematici documentavano per la prima volta un'iper-eosinofilia ($3240/\text{mm}^3$), che al controllo successivo ha raggiunto i 6000 eosinofili/ mm^3 .

È stata ripetuta la broncoscopia e, questa volta, il liquido di lavaggio presentava numerose cellule infiammatorie (60% di eosinofili). In considerazione dell'importante iper-eosinofilia e nel sospetto di una vasculite, si effettuano indagini radiologiche delle fosse nasali e delle ghiandole salivari.

La risonanza magnetica del massiccio facciale mostrava ghiandole sottomandibolari ingrandite con dilatazione dei dotti intra-parotidei e con ghiandole sublinguale destra e parotidea sinistra globose.

La tomografia computerizzata del massiccio facciale mostrava un ispessimento della mucosa dei seni paranasali con oblitterazione dei seni frontali, dello sfenoidale destro e delle cellule etmoidali.

Risultavano inoltre oblitterati i complessi osteo-meatali ed i recessi fronto-nasali e sfenoidali. Infine, è stato eseguito un agoaspirato dei linfonodi sottomandibolari, che documentava un quadro citologico immunologicamente attivato con ricca componente eosinofila. In ragione della storia di asma severo allergico, iper-eosinofilia, anomalie dei seni paranasali ed eosinofilia extra-vasale, è stata effettuata diagnosi di sindrome di Churg-Strauss (CSS).

DISCUSSIONE

L'associazione di granulomatosa allergica e periarterite nodosa fu descritta per la prima volta nel 1951 da Churg e Strauss come una sindrome clinica caratterizzata da asma severo, febbre e

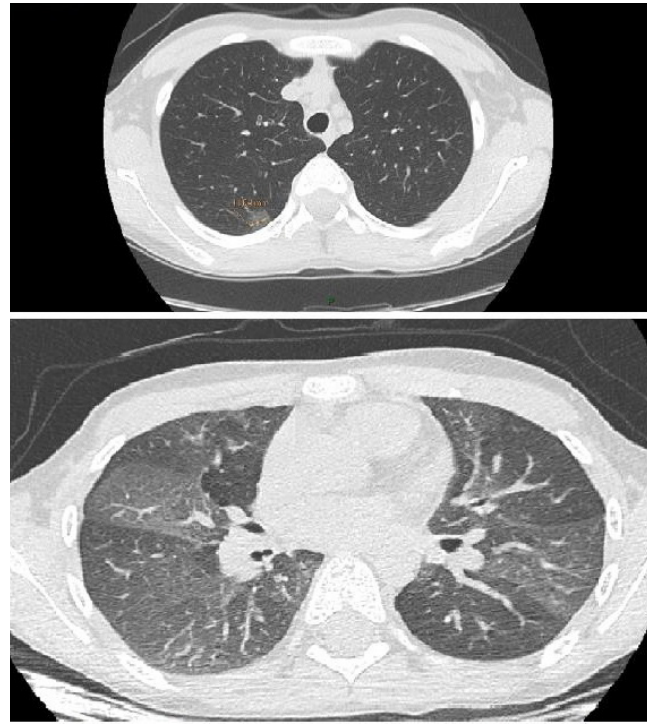


Fig. 2. Tac polmonare. Si evidenziano una piccola area mdi densità (sopra) e diffuse aree di air trapping (sotto).

iper-eosinofilia in associazione a sintomi di coinvolgimento di vari organi (1). La patogenesi è tuttora sconosciuta. Clinicamente sono descritte tre fasi sequenziali:

- una fase prodromica, caratterizzata da rinite allergica ed asma;
- una fase eosinoflica, con infiltrazione di vari organi ed apparati, specialmente nel tratto respiratorio e gastrointestinale;
- una fase vasculitica, in cui si ha un interessamento sistemico dei piccoli e medi vasi, con malessere generale, perdita di peso e febbre (2, 3).

Nel 1990 la Società Americana di Reumatologia ha introdotto criteri clinici specifici per la definizione della CSS in età adulta (4). Essi comprendono la presenza di una storia di asma, l'eosinofilia superiore al 10%, la mono-polineuropatia, gli infiltrati polmonari non fissi, le anomalie dei seni paranasali ed il riscontro bioptico di eosinofili extra-vascolari. La presenza di almeno 4 di questi criteri permette la diagnosi, con una sensibilità dell'85% ed una specificità del 99.7%. Il nostro bambino presentava una storia di asma, eosinofilia superiore al 10%, poliposi nasale ed eosinofili extra-vascolari alla biopsia. Tuttavia, tali criteri clinico-laboratoristici possono manifestarsi in un arco temporale anche lungo e ciò rende la diagnosi difficoltosa e spesso tardiva.

Esemplificativo è un caso descritto in letteratura di una ragazza di tredici anni con una breve storia di asma, marcata eosinofilia e coinvolgimento multiorgano (5). L'estrema iper-eosinofilia ($51.6 \cdot 10^9/L$) ha inizialmente suggerito un quadro di leucemia eosinoflica. Successivamente, il coinvolgimento polmonare, gastrointestinale, nasale, cutaneo ed orbitale, associati a segni clinici di lieve artrite e mono-neurite multipla, ha indirizzato verso la diagnosi di CSS, rara in età pediatrica. In letteratura infatti sono descritti cinquanta casi, con età media di dieci anni (range, 2-18 anni) e con maggior frequenza nelle femmine rispetto ai maschi (28 *versus* 22, rispettivamente) (6-9). L'apparato respiratorio è l'organo maggiormente coinvolto (infiltrati polmonari, 90%; asma, 88%; sinusite, 76%), mentre il coinvolgimento cutaneo è presente nel 73% dei casi (porpora, noduli ed ulcere). Il coinvolgimento cardiaco (più frequentemente versamento cardiaco e cardiomiopatie; in misura minore miocardite, insufficienza valvolare ed infarto) o neurologico (mono-neuriti, polineuropatia, emicorea ed alterazioni del visus) è presente nel 50% dei pazienti. Meno frequente (45%) è l'interessamento gastrointestinale (dolore addominale, ulcere e diarrea) o muscoloscheletrico (mialgie ed artralgie). Il coinvolgimento renale è riportato nel 21% dei casi (proteinuria, ematuria e glomerulonefrite) (3).

Sebbene l'esatta patogenesi della CCS resti sconosciuta, gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili sembrano coinvolti nel processo vasculitico.

Tuttavia, in età pediatrica la positività di tali anticorpi si riscontra nel 40% dei casi (10, 11).

In letteratura è descritto un caso di CSS in bambino di cinque anni che aveva una sorella di otto anni con pregressa diagnosi di CSS. Forme familiari di vasculite sistemica non CSS sono descritte; tuttavia, la diagnosi di CSS in membri della stessa famiglia non era mai stata precedentemente riportata. Tutto ciò suggerisce il ruolo di fattori genetici nella patogenesi della malattia, anche se essi non sono ancora stati identificati dagli attuali studi di tipizzazione dell'HLA (12-13).

Il cardine della terapia è rappresentato dai corticosteroidi, ma la risposta risulta variabile.

Nei pazienti con sintomi scarsamente controllati e con severo interessamento d'organo è necessario il ricorso a terapia immunosoppressiva (ciclofosfamide, azatioprina, metotrexate).

Nei casi descritti in letteratura, tutti i pazienti hanno ricevuto inizialmente prednisone al dosaggio di 1 mg/kg/die e di questi il 50% ha presentato una recidiva nell'arco di due anni.

La recidiva nel 35% dei pazienti è stata trattata con solo steroide, mentre nel restante 65% è stata aggiunta la ciclofosfamide (3). La prognosi in età pediatrica sembra essere peggiore rispetto all'età adulta per cause non ancora del tutto chiare. Il tasso di mortalità è infatti del 19% rispetto al 5% negli adulti (4.) Le cause di morte riportate nei bambini con CSS sono insufficienza cardiaca dovuta a cardiomiopatia, perforazione intestinale ed insufficienza respiratoria (14).

CONCLUSIONI

La CSS è molto rara nella popolazione pediatrica. Tuttavia, deve essere sospettata in presenza di asma grave poco responsivo a una terapia correttamente eseguita, soprattutto se associato a poliposi nasale. L'iper-eosinofilia può non essere inizialmente presente.

Le tecniche di *imaging* possono essere di ausilio nella diagnosi.

BIBLIOGRAFIA

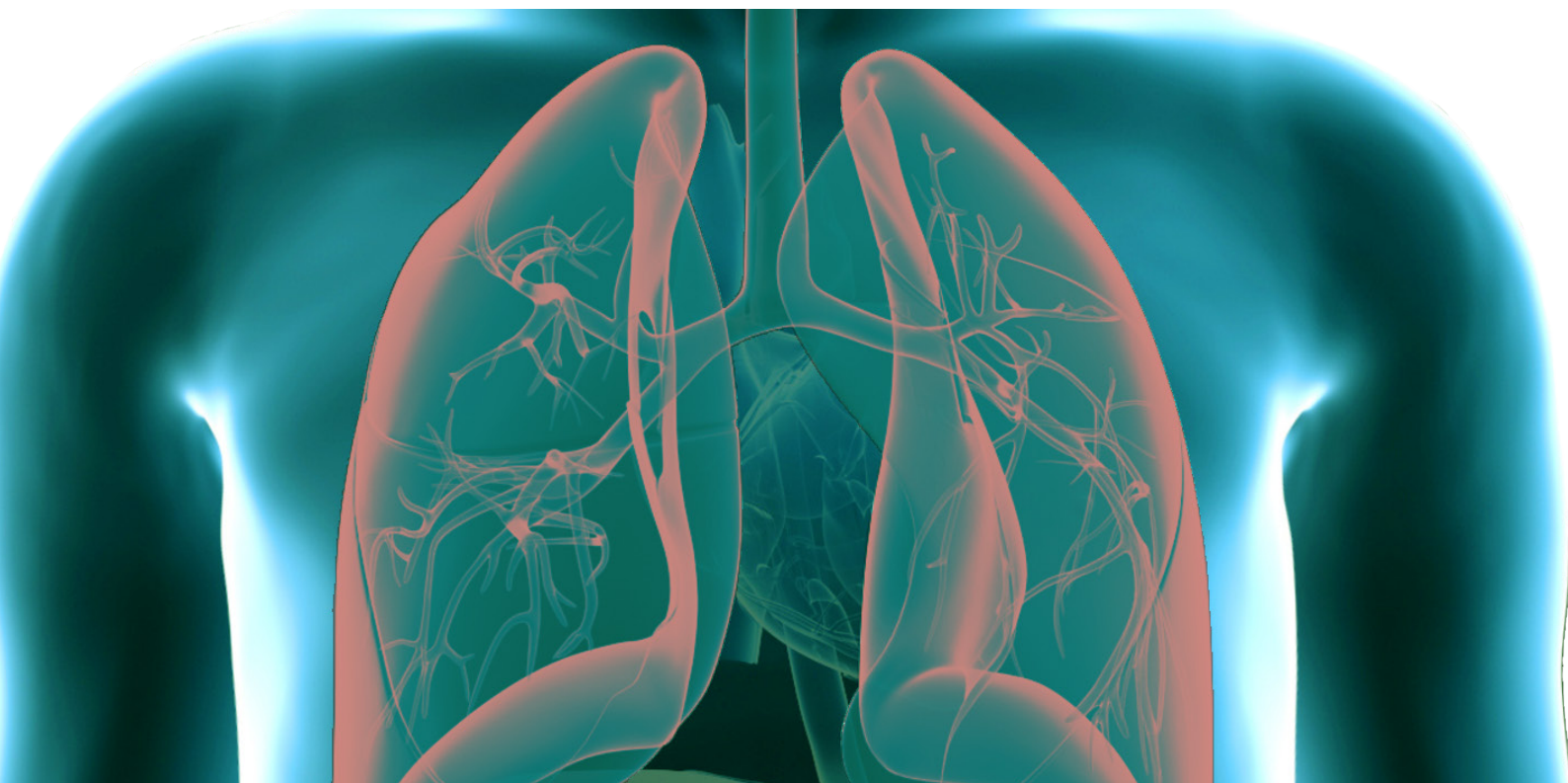
- (1) Churg J, Strauss L. *Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa*. Am J Pathol 1951; 27: 277-301.
- (2) Vries de, Drent, Tervaert. *Vasculitis induced by drugs*. In: Camus Rosenow, editor. *Drug-induced and iatrogenic respiratory disease*. London: Hodder Education; 2010. 308-317.
- (3) Razenberg FG, Heynens JW, Jan de Vries G, et al. *Clinical presentation of Churg-Strauss syndrome in children. A 12-year-old-boy with ANCA-negative Churg Strauss syndrome*. Respir Med Case Rep 2012; 7: 4-7.
- (4) Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg–Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis)*. Arthritis Rheum 1990; 33: 1094-100.
- (5) Mutsaers ER, Witteveen R, van den Bosch-Ruis W, et al. *A pseudoleukemic blood differentiation in a 13-year-old child: an extraordinary presentation of Churg-Strauss syndrome*. Clin Rheumatol 2013; 32: 7-9.
- (6) Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, et al. *Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients*. Semin Arthr Rheum 2009; 39 :108-115.
- (7) Yim HE, Yoo KH, Won NH, et al. *Churg-Strauss syndrome in a child with IgA nephropathy*. Clinical Nephrology 2009; 71: 306-309.
- (8) Basak RB, Narchi H, Bakir M, et al. *Churg-Strauss syndromewithout respiratory symptoms in a child*. Indian 2011; 56: 84-86.
- (9) Kawakami T, Soma Y. *Churg-Strauss Syndrome in childhood: a clinical review*. J Rheumatol 2009; 36: 2622-2623.
- (10) Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. *Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome*. Arthritis Rheum 2005; 52: 2926-2935.
- (11) Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. *Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome*. Annals Int Med 2005; 143: 632-638.
- (12) Alyasin S, Khoshkhui M, Amin R. *Familial Churg-Strauss Syndrome in a Sister and Brother*. Iran J Allergy Asthma Immunol 2015; 14: 338-340.
- (13) Hull CM, Couser WG, Knostman JD. *A familial case of PANCA glomerulonephritis presenting in a father and daughter*. Am J Kidney Dis 2000; 35: E23.
- (14) Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. *Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients*. Medicine (Baltimore) 1996; 75: 17-28.

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

LE MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI
IN ETÀ PEDIATRICA (CHILDS)

FAQ

Frequently Asked Questions



FAQ- Frequently Asked Questions

Deborah Snijders

Corrispondenza: Deborah Snijders email: deborah.snijders@unipd.it

CHE COSA SONO LE MALATTIE POLMONARI INTERSTIZIALI OVVERO LE CHILD?

Il termine chILD è un acronimo derivato dalla denominazione inglese di un gruppo di malattie polmonari interstiziali (*children's interstitial lung disease*). È un termine collettivo che raggruppa malattie diverse che condividono alterazioni patologiche dell'interstizio polmonare. Poiché spesso non è interessato soltanto l'interstizio del polmone, ma lo sono anche le altre strutture polmonari, è utilizzato anche l'acronimo DLPD, che deriva dall'inglese *diffuse parenchymal lung disease*, ovvero malattie diffuse del parenchima polmonare. Questo sistema di denominazione alternativo è spesso confuso ed ingannevole, ma in sostanza ha lo stesso significato.

Nei pazienti con chILD vi è un ispessimento dell'interstizio, che riduce l'elasticità del polmone e rende lo scambio gassoso dell'anidride carbonica e dell'ossigeno più difficile. I polmoni di un paziente con chILD sono duri, rigidi e difficili da comprimere ed è improbabile che tornino spontaneamente alla loro forma normale.

La riduzione dell'assorbimento di ossigeno si traduce in difficoltà di respirazione (dispnea) e, per compensare, il paziente spesso respira più velocemente (tachipnea), con conseguente maggior carico di lavoro e quindi dispendio energetico. I bambini con chILD si stancano molto facilmente e hanno una tolleranza allo sforzo ridotta rispetto ai loro coetanei. Inoltre, se affetti da patologia grave, presentano un dispendio energetico tale da non permetter loro di aumentare di peso o che ne determina addirittura il dimagrimento nonostante mangino a sufficienza. Dal momento che la chILD è in molti casi una malattia cronica, molto probabilmente in età adulta la funzionalità polmonare sarà ridotta. Tuttavia, non è necessariamente una strada a senso unico verso il peggioramento, ma talvolta può accadere il contrario: i bambini possono convivere con la loro malattia e migliorare la loro capacità di tolleranza all'esercizio fisico di anno in anno. Addirittura, alcuni bambini non presentano più sintomi a distanza di tempo.

POTEVO RICONOSCERE PRIMA I SINTOMI?

Questa domanda ha una risposta decisa: "No". I sintomi spesso si sviluppano insidiosamente, lentamente e progressivamente. Sono difficili da notare giorno dopo giorno, soprattutto per i genitori che vedono il figlio tutti i giorni, ma sono più evidenti se si vede sporadicamente il bambino. Per di più i segni e i sintomi non sono molto specifici. Quale genitore non ha notato nel suo bambino momenti di stanchezza, malumore e perdita di energia? Inoltre, queste malattie sono incredibilmente rare e solo pochi dottori hanno avuto casi simili, mentre molti medici non ne hanno mai sentito parlare.

Ci sono molte cause per queste malattie e spesso innocue e comuni. Non serve a nulla rimproverare il medico o il pediatra, tanto più voi stessi, perché è molto difficile riconoscere queste malattie.

HO FATTO QUALCOSA DI SBAGLIATO?

Anche a questa domanda la risposta è "No". Anzi, voi avete fatto tutto il possibile. L'unica ragione per cui questa rara malattia è stata diagnosticata correttamente nel vostro bambino è che voi e il vostro dottore avete riconosciuto e agito sui sintomi. Nessun tipo di chILD è causato da una decisione errata dei genitori.

COM'È POSTA LA DIAGNOSI?

Quando sorge il sospetto di malattia polmonare interstiziale, il bambino prima di tutto deve essere visitato in un centro specializzato con esperienza nella valutazione e nella gestione di tali malattie rare. Visitando il sito *web* del [chILD-EU](http://www.klinikum.uni-muenchen.de) (www.klinikum.uni-muenchen.de), si possono trovare informazioni riguardo alle sedi dei centri specializzati.

Sfortunatamente, i sintomi della chILD non sono specifici. Ciò significa che potrebbero esserci altre condizioni che si presentano in maniera simile alle chILD (ad esempio cardiopatie congenite, asma bronchiale, fibrosi cistica ed immunodeficienze) e che potrebbero essere la causa della malattia di vostro figlio. Per tale motivo è importante che queste differneti condizioni vengano escluse. Ciò può rappresentare un'esperienza lunga e frustrante. La piattaforma europea per le chILD ha proposto una serie di esami che devono essere effettuati, anche se non essenziali per tutte le forme di chILD, tra cui: misurazione della frequenza respiratoria e della saturazione di ossigeno, analisi biochimiche del sangue, radiografia o tomografia computerizzata del torace, *tests* di funzionalità polmonare, ecocardiografia, *tests* genetici ed eventualmente biopsia polmonare.

COME VENGONO TRATTATE LE CHILD?

Il trattamento delle chILD include farmaci antinfiammatori (come ad esempio gli steroidi), antibiotici e terapia di supporto (come la supplementazione di ossigeno).

COME SARÀ LA VITA DI TUTTI I GIORNI CON L'OSSIGENOTERAPIA?

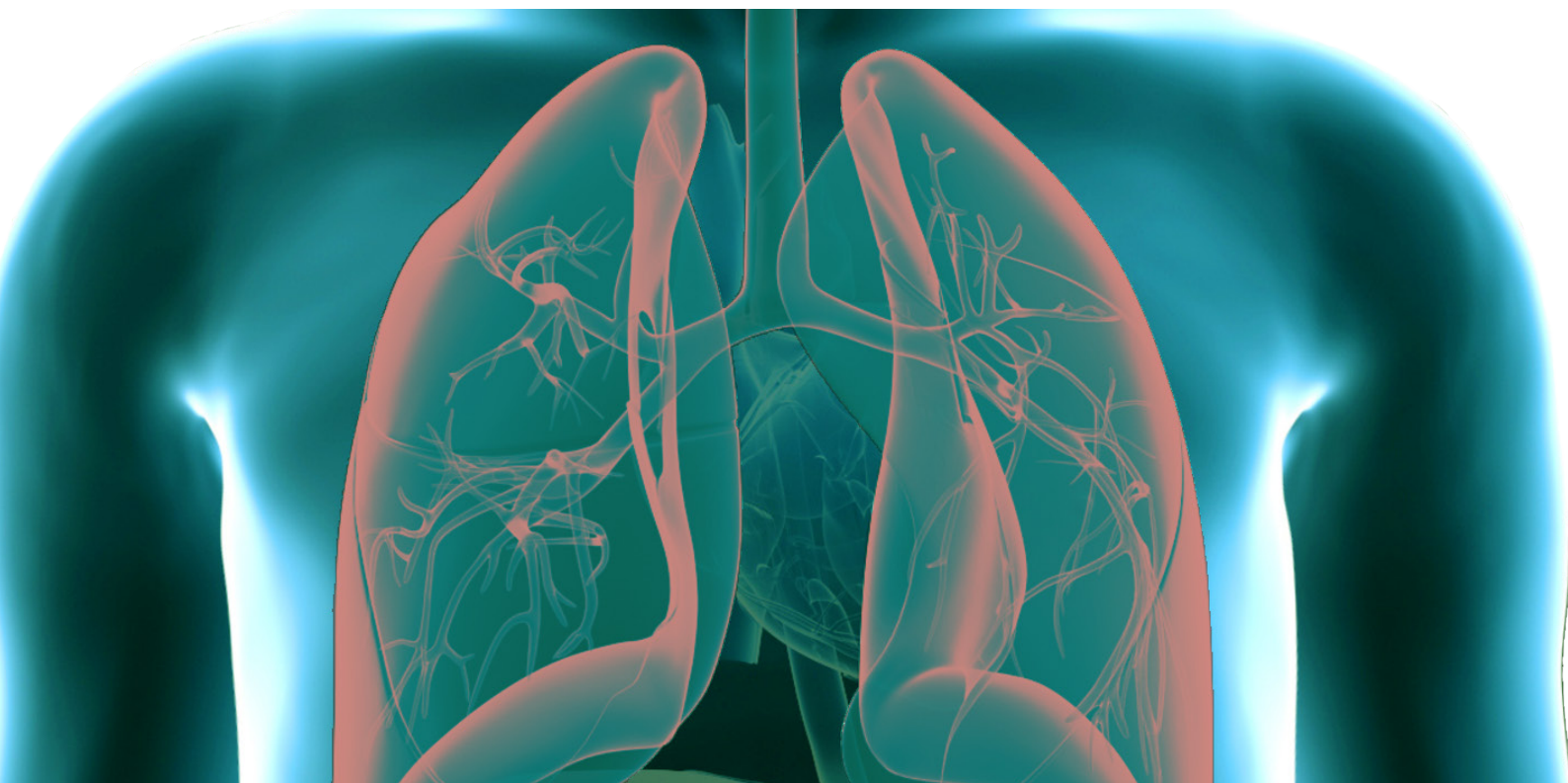
La supplementazione di ossigeno di solito porta ad un miglioramento delle condizioni generali del bambino, soprattutto della sua tolleranza allo sforzo. Ciò significa che, mentre prima era troppo debole per andare a scuola o all'asilo, con l'ossigenoterapia questo può essere possibile. Invece di limitare il vostro bambino, l'ossigenoterapia solitamente si traduce in una maggiore libertà per lui. Tuttavia, a seconda del tipo di fornitura di ossigeno e del flusso richiesto, potrebbe essere necessario impostare un apporto di ossigeno maggiore a scuola o all'asilo.

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

LE MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI
IN ETÀ PEDIATRICA (CHILDS)

HIGHLIGHT FROM PRAGUE

International meeting cost



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

Inaugural conference of the COST Action ENTeR-chILD: a brief review

Nicola Ullmann¹, Salvatore Fasola², Enrico Lombardi³, Federica Pezzuto⁴, Deborah Snijders⁵, Stefania La Grutta²

¹ *U.O.C. di Broncopneumologia, Area Semi-intensiva Pediatrica, Medicina del sonno e Ventilazione a Lungo Termine, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero (DPUO), Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù”, IRCCS, Roma, Italia.*

² *Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare – CNR Palermo*

³ *U.O. di Medicina Respiratoria, Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze, Ospedale Universitario Meyer, Firenze*

⁴ *Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi di Padova*

⁵ *Dipartimento Salute della Donna e del Bambino (SDB). Università degli Studi di Padova*

Corrispondenza: Nicola Ullmann **email:** nicola.ullmann@opbg.net

Riassunto: Dall'1 al 3 novembre 2017 si è tenuto a Praga il Congresso Inaugurale della COST Action CA16125 ENTeR-chILD, avente l'obiettivo di sviluppare un network europeo per la ricerca traslazionale in bambini e adulti con malattia interstiziale polmonare. Il programma ha previsto numerosi contributi scientifici affidati a relatori di fama internazionale, una sessione poster ed una dedicata ai “*working groups*”, che hanno permesso di approfondire le tematiche più importanti ed evidenziare le principali criticità (diagnosi, classificazione e trattamento) nel campo delle interstiziopatie polmonari dei bambini.

Parole chiave: bambini, interstiziopatie polmonari, criticità, gruppi di lavoro.

Summary: From the 1st to the 3rd of November, 2017, it was held in Prague the Inaugural Conference of the COST Action CA16125 ENTeR-chILD, whose objective is to develop a European network for translational research in children and adults with interstitial lung disease. The programme involved several scientific contributions by internationally renowned researchers, a poster session, and a session devoted to the working groups, and allowed to highlight the main topics and issues (diagnosis, classification and treatment) in the field of pediatric interstitial lung disease.

Key words: children, interstitial lung disease, issues, working groups.

INTRODUZIONE

Dall'1 al 3 novembre 2017 si è tenuto a Praga il Congresso Inaugurale della COST Action CA16125 ENTeR-chILD (http://www.cost.eu/COST_Actions/ca/CA16125), di cui è presidente la dott.ssa Deborah Snijders, socio e componente del direttivo della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili. Questo progetto europeo ha lo scopo principale di sostenere e incrementare un network europeo per la ricerca traslazionale in bambini e adulti con malattia interstiziale polmonare (ILD).

I CONTRIBUTI SCIENTIFICI

Il congresso è stato caratterizzato da un programma molto vario e ricco di contributi scientifici, affidati a relatori di fama internazionale, che hanno permesso di approfondire le principali tematiche relative al campo delle ILD, tra cui la patofisiologia, la classificazione, i principali aspetti diagnostici, il trattamento e le principali patologie pediatriche con coinvolgimento polmonare.

Tra le principali criticità emerse al congresso, crediamo sia importante sottolinearne un paio. Per iniziare è evidente l'attuale inadeguatezza delle classificazioni europee ed americane, che al momento vertono solo su categorizzazioni legate alla frequenza delle patologie nelle diverse età dei pazienti o ai risultati istologici della biopsia polmonare. Entrambi questi aspetti includono, però, moltissimi limiti diagnostici, tra i quali l'elevata eterogeneità di presentazione clinica delle diverse ILD nelle varie fasce di età, oltre alla naturale esclusione di quelle patologie per cui non vi è l'indicazione alla biopsia polmonare per andamento clinico favorevole. Inoltre, il continuo sviluppo delle conoscenze su nuove entità patologiche rende sicuramente inadeguate queste classificazioni, che dovranno essere riviste criticamente e aggiornate dal lavoro di esperti. Infine, è emersa la problematica legata alle attuali scarse possibilità terapeutiche, dovendo spesso ricorrere alla "vecchia" terapia steroidea, gravata dai noti importanti effetti collaterali associati. Possibile soluzione a ciò è la somministrazione dei corticosteroidi in boli per brevi periodi oppure di terapia steroidea inalatoria, per la quale vi sono delle iniziali segnalazioni di utilizzo, anche se resta al momento ancora poco studiata. Alcuni risultati sono stati descritti più recentemente per l'utilizzo dell'idrossiclorochina, per la quale esiste un *trial* clinico europeo che speriamo darà dei risultati promettenti nei prossimi anni.

SESSIONE POSTER

Oltre alle sessioni principali, il programma ha previsto un'interessante sessione poster nella quale è stata presentata l'esperienza di diversi centri europei, in particolare sottoforma di casi clinici rappresentativi. In generale, è emersa la necessità di stabilire una rete internazionale per la definizione di modalità diagnostiche e terapeutiche unificate, dal momento che tuttora le ILD risultano sottodiagnosticate o diagnosticate in ritardo.

In questa sessione sono stati presentati anche diversi contributi scientifici da parte di alcuni centri italiani. Il dott. Nicola Ullmann, del gruppo dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma diretto dal dott. Renato Cutrera, ha presentato due casi di pazienti affetti da mutazione del gene *TBX4*. Questo gene è stato associato alla presenza di dismorfismi ed allo sviluppo precoce di ipertensione polmonare, ma è stato suggerito anche un suo coinvolgimento per il corretto sviluppo polmonare. L'aspetto molto interessante, rilevato dallo studio presentato, riguarda l'eterogeneità del coinvolgimento polmonare tra i due pazienti affetti: in un caso vi era una gravissima interstiziopatia polmonare, mentre nel secondo caso vi erano esclusivamente episodi di bronchite. Il Convegno è stato inoltre un'ottima opportunità per avviare un lavoro di collaborazione con altri centri specialistici europei, volto a raccogliere altre esperienze internazionali riguardo a pazienti affetti da tale mutazione genetica.

Il dott. Salvatore Fasola ha presentato un poster dal titolo "*Methodology to develop and validate a new questionnaire for measuring patient reported outcomes (PROs) in chILD*", avente l'obiettivo di definire un semplice approccio metodologico da seguire per la costruzione e la validazione di un nuovo questionario per la misura della qualità della vita in bambini con ILD. Tale questionario avrà lo scopo di fornire uno strumento per il monitoraggio della progressione di malattia.

Il dott. Enrico Lombardi ha presentato il caso di un bambino di quattro anni con mutazione del gene della proteina C del surfattante, che era stato valutato per ipocratismi digitali e dispnea da sforzo. Sono state presentate le fasi che hanno portato alla diagnosi. La biopsia polmonare ha mostrato granulomi colesterinici intra-alveolari. In letteratura esistono soltanto tre pubblicazioni che riportano granulomi colesterinici intra-alveolari in età pediatrica.

La dottoressa Pezzuto ha presentato il caso di una giovane paziente con insufficienza renale cronica, il cui trapianto di rene è stato posticipato per le difficoltà diagnostiche di una situazione clinica poco nota: le calcificazioni polmonari metastatiche. Sebbene le calcificazioni viscerali siano una condizione piuttosto frequente nelle insufficienze renali croniche terminali, nei pazienti molto compromessi le patologie infettive e neoplastiche rappresentano sicuramente

i riscontri più comuni. Condizioni più rare, come le calcificazioni polmonari metastatiche, dovrebbero essere sospettate precocemente in presenza di disturbi respiratori e riscontri aspecifici all'*imaging*, al fine di programmare un corretto *management* diagnostico-terapeutico, riducendo il ricorso a tecniche diagnostiche più specifiche ma altrettanto invasive.

GRUPPI DI LAVORO

La COST Action CA16125 ENTeR-chILD ha sviluppato diversi gruppi di lavoro, che costituiscono un'ottima opportunità per incentivare le collaborazioni europee di *network*, oltre che per lo sviluppo di futuri lavori di ricerca scientifica. Durante il congresso, i vari membri hanno presentato un breve *report* sugli obiettivi del lavoro all'interno di ciascun *working group* (WG). In particolare:

- WG1 "*Network of scientists*" (Nadia Nathan, France), che è costituito di una rete di ricercatori medici, biologi, genetisti ed esperti di economia sanitaria che si occuperanno di identificare i *gaps* scientifici e quindi le priorità di ricerca e le vie scientificamente percorribili in termini di ricerca orientata al paziente;
- WG2 "*Monitoring disease progression*" (Frederik Buchvald, Denmark), che si occuperà di identificare quali sono le misure di *outcome* più rilevanti ai fini del monitoraggio della malattia e di sviluppare strumenti di misura idonei, tra i quali i "*patients reported outcomes*" (PROs);
- WG3 "*ChILD phenotype across the life course*" (Matthias Griese, Germany), che si occuperà di predisporre piattaforme e metodologie condivise per la creazione di *databases* multicentriche e della realizzazione di una meta-analisi per lo studio dei cambiamenti nei fenotipi di malattia durante il corso della vita;
- WG4 "*Feeding problems in chILD*" (Nural Kiper, Turkey), che è costituito di un gruppo di pediatri gastroenterologi e dietologi che si occuperà di raccogliere dati sulle difficoltà di alimentazione nelle chILD e di identificare le problematiche da approfondire (approcci terapeutici e supporto psicologico);
- WG5 "*Transition from paediatric to adult care*" (Andrew Bush, UK), che si occuperà di identificare le buone pratiche e i problemi da affrontare nel passaggio dall'assistenza pediatrica a quella per adulti, principalmente attraverso un'indagine internazionale che evidenzii aspetti sia clinici, sia economici;
- WG6 "*Planning and coordination of clinical studies*" (Steve Cunningham, UK), che, a partire dalle evidenze di letteratura e da quelle prodotte dai precedenti WGs, ha l'obiettivo di pianificare e coordinare studi clinici multicentrici per confermare/valutare l'efficacia di attuali/nuovi trattamenti.

CONCLUSIONI

In conclusione, il congresso inaugurale della COST Action CA16125 ENTeR-chILD è stato il primo convegno europeo di esperti che ha sollevato le numerose criticità legate ai diversi gruppi di patologie rare polmonari. Siamo certi che sia stato molto utile per aprire le porte alla crescita del mondo scientifico in questo campo, sempre più di interesse per vari centri pneumologici italiani.

CHILD-EU

Orphans Unite: chILD better together

European Management Platform for Childhood Interstitial Lung Diseases

Deborah Snijders on behalf of prof Matthias Griese

Corrispondenza: deborah.snijders@unipd.it

Childhood interstitial lung diseases (chILD) are rare disorders which comprise a large group of childhood specific entities as well as the spectrum known from the adult ILD. There are many unmet needs in this orphaned area. Ten major ones have been addressed in the FP7 chILD-EU project.

1. Low diagnostic awareness for chILD and isolated treatment across Europe

European clinicians caring for isolated orphan cases of chILD were united into a critical mass of expertise that no individual Country can provide. The European management platform for chILD is open to all caregivers interested, both professionals and lay people. For policy makers, our results point to a significant population in need for more support.

2. Missing of a pan-European database and bio-bank compatible with others worldwide

ChILD-EU has successfully implemented a web-based data capture and biobank system running on SecuTrial®. After notification via www.childeu.net, the participant is registered, trained and supported to enter pseudonymized patient data and submit biomaterials to the central site. Patient data entry started in 2014. By November 2016, 575 cases from more than 100 sites in Germany, UK, Turkey and many other Countries have been included.

3. Lack of verification of diagnoses by multidisciplinary expert panels

After being appropriately entered, those cases ready for international multidisciplinary team peer-review were reviewed by clinical experts, pediatric radiology experts, and if necessary specialized pathology and genetic experts. By November 2016, 363 cases are finally reviewed and followed prospectively.

4. chILD-EU has generated a "Best practice Checklist"

For the diagnostics in suspected chILD and compiled "Standard Operating Procedures (SOPs)" based on the results of collected current clinical practice in Europe.

5. Prospective observational data on incident and prevalent chILD cases

chILD-EU actively pulled together currently isolated cases of chILD into a critical mass of patients that will enable prospective evaluation of the clinical, radiological and prognostic course.

6. Central biomaterial repository for long term storage of samples

We opened a web based biobank which can be followed on line and used for well characterized patients to elucidate the mechanisms of these rare diseases.

7. Involvement of affected families and patients

chILD-EU assessed family experience with chILD and identified up to now unrecognized and unmet needs, like feeding issues. Patient's care was directly assessed and improved by development of a freely available patient information booklet. This was produced in German, French, Danish, Turkish, Italian and English.

8. Quality of life and health economics

Disease specific patient reported outcomes have been developed and validated. Patients' health economics and patient reported outcomes have been assessed in chILD for the first time, helping to improve the quality of life for children and their parents.

9. Clinical outcomes and lack of knowledge on currently used treatments

Following several rounds of discussion and document evaluation among the participants, key parameters for outcome follow-up were defined. The complex variable acute exacerbation was defined, and criteria for evaluation were suggested. Designs to evaluate chest imaging and histology were proposed.

10. Lack of randomized and controlled interventions with off-label treatments

After a world-wide Delphi process to reflect on the needs and wishes of the community, we decided to focus on the investigations of two compounds, i.e. hydroxyl-chloroquine and systemic steroids. Three randomized, placebo controlled trials were designed and initiated in Germany. In summary, the project successfully implemented a pan European management platform for chILD as a solid base for future clinical and research networks. At the moment, the chILD-EU register is still open for patient recruitment and, together with the COST Action ENTeR-chILD, new initiatives have been developed to keep high the interest in chILD.

Articoli dal prossimo numero

Forthcoming articles

L'epidemiologia dell'asma grave e l'utilità di un registro

Franca Rusconi, Emanuela di Palmo, Renato Cutrera, Antonio Di Marco, Gennaro D'Amato, Megon Bresciani

Fenotipi ed endotipi di asma grave nell'età adulta

Adriano Vaghi, Fausto De Michele

Inquadramento diagnostico e diagnosi differenziale nel bambino con asma grave

Valeria Caldarelli, Giorgio Piacentini

I fattori di rischio nell'asma grave

Roberto Battista Polillo, Megon Bresciani, Gennaro D'Amato

I biomarker nell'asma grave

Mark Gjomarkaj

Asma grave e ACOS: differenze e similitudini

Adriano Vaghi, Andrea Rossi, Gennaro D'Amato

Near fatal asthma: prevenzione e trattamento

Gennaro D'Amato, Raffaele Scala, Adriano Vaghi, Maria D'Amato

Terapia dell'asma grave in età pediatrica e nuove prospettive

Francesca Santamaria, Silvia Montella

Terapia dell'asma grave in età adulta e nuove prospettive

Leonardo Antonicelli, Claudio Micheletto, Stefano Gasparini

Il bambino con asma grave diventa adulto: il problema della Transizione

Renato Cutrera, Nicola Ullmann, Federica Porcaro, Valentina Negro, Antonio Di Marco

Conferenze e meeting

Conferences and meetings

Aprile 2018

MEDIETERRANEA - 11° CONGRESSO NAZIONALE DI PEDIATRIA

Bari, 6-7 Aprile 2018

Segreteria Organizzativa: iDea congress SRL, Roma
Tel: 06 36381573 - 0637513142 - Fax: 06 36307682
Mail: info@ideacpa.com

URGENZE-EMERGENZE IN NEONATOLOGIA: PNEUMOTORACE

Roma, 27 Aprile 2018

Segreteria Organizzativa: Penta Eventi SRL, Roma
Tel: 06 45491195 - Fax: 06 92941807
Mail: info@pentaeventi.com

Maggio 2018

LE GIORNATE MEDICO BAMBINO

Trieste, 18 -19 Maggio 2018

Segreteria Organizzativa: Center Comunicazione
& Congressi SRL, Napoli
Tel: 081 19578490 - Fax: 08119578071
Mail: info@centercongressi.com

SFIDE DELLA PEDIATRIA A...

Ichia, 27-29 Maggio 2018

Segreteria Organizzativa: Quickline Congressi, Trieste
Tel: 040 363586 - Fax: 040 7606590
Mail: info@quickline.it

Giugno 2018

BAMBINI DI IERI, OGGI E DOMANI... LA NOSTRA CARE, IL NOSTRO CUORE

XXX CONGRESSO NAZIONALE SOCIETÀ

ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Siracusa, 7-10 Giugno 2018

Segreteria Organizzativa: iDea congress SRL, Roma
Tel: 06 36381573 - 0637513142 - Fax: 06 36307682
Mail: info@ideacpa.com

