

# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

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

La diagnosi delle chILDs

Trattamento delle interstiziopatie polmonari  
nell'età pediatrica

Un bambino con tachipnea

Caso Clinico: Juvenile Systemic Sclerosis con iniziale  
interessamento polmonare

La bronchiolite obliterante: cosa c'è di nuovo!

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

FAQ- Frequently Asked Questions

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

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



# INDICE

## Editoriale

### View Point

Deborah Snjders

## La diagnosi delle chILDs

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

## Trattamento delle interstiziopatie polmonari nell'età pediatrica

Roberta Cenedese, Martina Lazzarin, Snijders Deborah

## CASI CLINICI

### Un bambino con tachipnea

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

### Juvenile Systemic Sclerosis con iniziale interessamento polmonare

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

### La bronchiolite obliterante: cosa c'è di nuovo!

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

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

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

### Un caso di Churg-Strauss"

Paola Gallo, Alessandra Iacono, Lisa Pecorari

## FAQ- FREQUENTLY ASKED QUESTIONS

Deborah Snjders

## HIGHLIGHT FROM PRAGUE - INTERNATIONAL MEETING COST

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

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

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

Matthias Griese

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

Deborah Snjders

# Pneumologia Pediatrica

Volume 17, n. 68 - dicembre 2017

## Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

## Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Nicola Ullmann (Roma)

## Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

## Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

## Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.gianninieditore.it

## Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

## Realizzazione Editoriale e

### Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2017 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di dicembre 2017

3

7

14

23

28

33

44

51

55

58

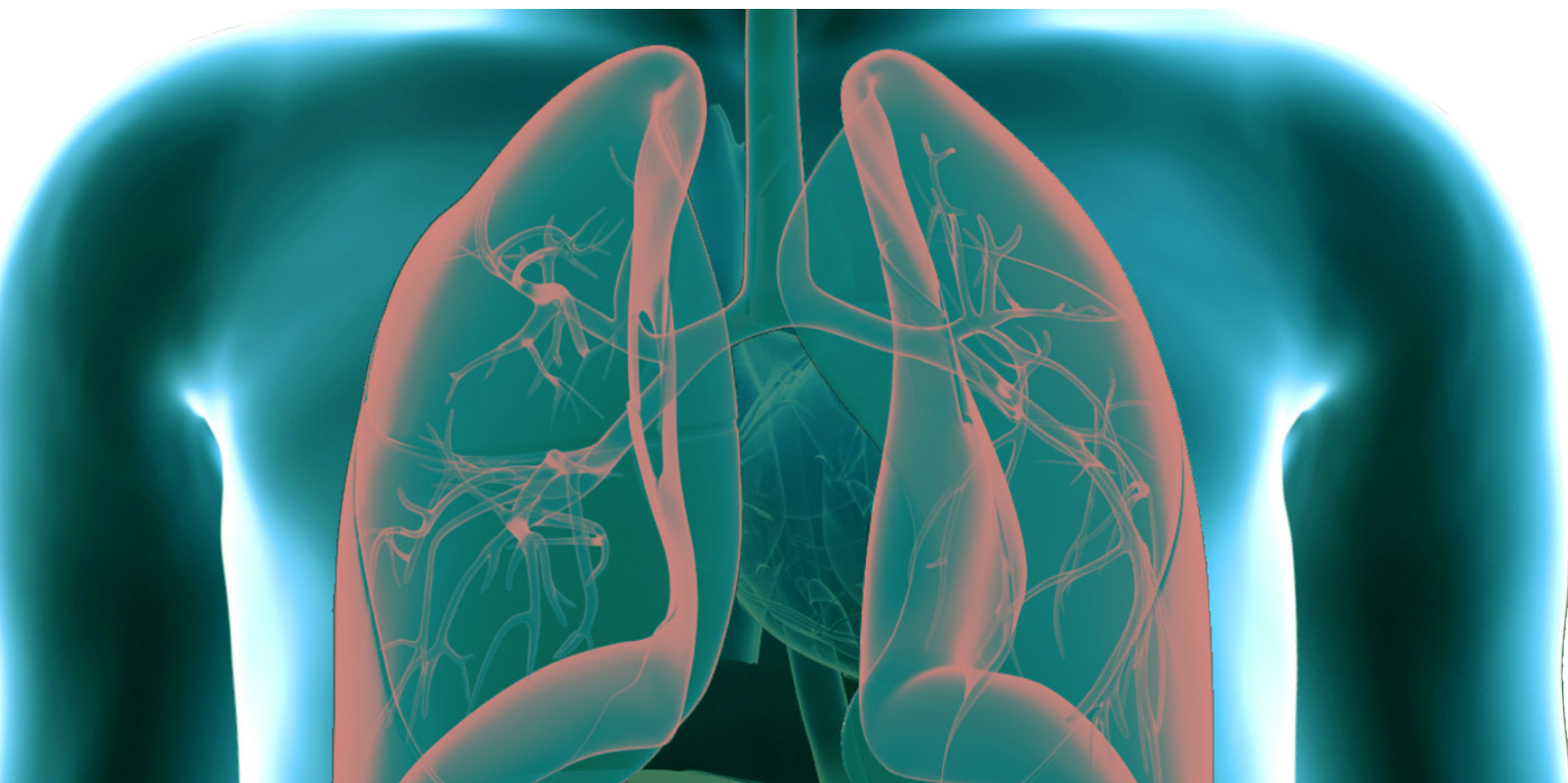
# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

---

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

**Casi clinici**

---





# Un bambino con tachipnea

*A child with tachypnea*

**Paolo Del Greco<sup>1</sup>, Claudia Calogero<sup>1</sup>, Grazia Fenu<sup>1</sup>, Cristina Beltrami<sup>1</sup>, Chiara Caparrelli<sup>1</sup>, Maria Alice Donati<sup>2</sup>, Stefano Avenali<sup>3</sup>, Anna Maria Buccoliero<sup>4</sup>, Matteo Della Monica<sup>5</sup>, Barbara Maria Bergamini<sup>6</sup>, Enrico Lombardi<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Struttura Operativa Semplice Autonoma di Broncopneumologia, AOU Meyer, Firenze*

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

<sup>3</sup>*Unità Operativa Complessa di Anestesia e Rianimazione, AOU Meyer, Firenze*

<sup>4</sup>*Struttura Operativa Complessa di Anatomia Patologica; AOU Meyer, Firenze*

<sup>5</sup>*Struttura Operativa Complessa di Genetica Clinica, AOU Meyer, Firenze*

<sup>6</sup>*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 normodecorsa 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 (SpO<sub>2</sub> 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/mm<sup>3</sup>; 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).

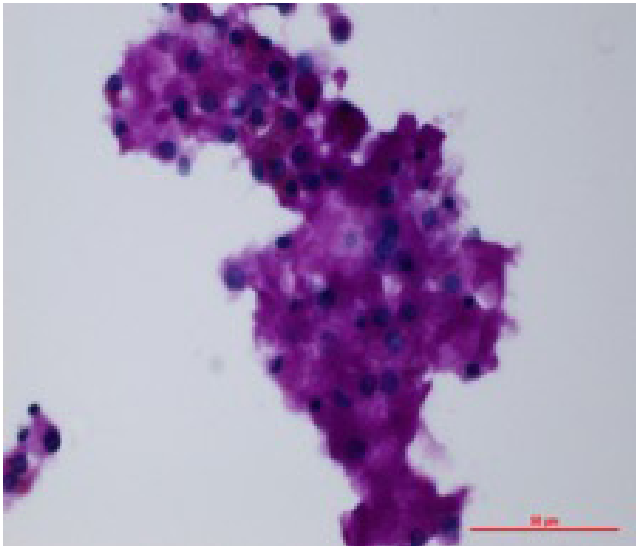
Inoltre, sebbene l'esame colturale del BAL sia risultato negativo, la *polymerase chain reaction* ha dato esito positivo per Cytomegalovirus e pertanto è stata iniziata terapia specifica con valganciclovir. Alla luce del reperto citologico, nel sospetto di PAP è stata ricercata nel siero la presenza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