



UOC Broncopneumologia
 Area Semiintensiva Pediatrica Respiratoria
 UOS Medicina del Sonno e Ventilazione a Lungo Termine
 Centro Europeo per le malattie rare respiratorie ERN-LUNG
Centro Regionale di Riferimento Malattie Rare Respiratorie

Direttore: Dott. Renato Cutrera
 Medici Responsabili: Dott. Nicola Ullmann – Dott.ssa Federica Porcaro
 Tel. 06.68592020 - e-mail: respi.rare@opbg.net
 Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero
 Ospedale Pediatrico Bambino Gesù' - IRCCS
 Piazza S. Onofrio 4 - 00165 Roma - Italy

**LE INTERSTIZIOPATIE POLMONARI IN ETA' PEDIATRICA
 PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE**

Codice Malattia Rara (RHG010)

*(Elaborato nel mese di - Marzo 2019 – a cura della UOC di Broncopneumologia Pediatrica: **Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS Roma**)*

1. Inquadramento della malattia	2
2. Strumenti per la diagnosi	3
3. Terapia	4
4. Controlli di salute	5
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti	6
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali.....	7

1. Inquadramento della malattia

Le malattie polmonari interstiziali ad esordio infantile (chILD, children Interstitial Lung Diseases) comprendono un gruppo eterogeneo di patologie respiratorie che coinvolgono prevalentemente l'interstizio polmonare. Ciò nonostante, questo gruppo di patologie respiratorie include malattie polmonari che si caratterizzano per il coinvolgimento di altre strutture polmonari, quali i vasi, l'epitelio alveolare e la pleura.

Le interstiziopatie polmonari in età pediatrica differiscono per molti aspetti dalla malattia polmonare interstiziale degli adulti (ILD). Di fatti, tale coinvolgimento caratterizza oltre 200 condizioni patologiche distinte.

Seppure rare, le chILD hanno una prevalenza stimata di 0,36 per 100.000, rispetto a quella stimata negli adulti e pari a 60-80 per 100.000.

Nella maggior parte dei casi, la malattia esordisce con un quadro di insufficienza respiratoria, associata o meno ad altri segni e/o sintomi quali la tachipnea, l'ipossiemia, le retrazioni toraciche, la tosse, l'intolleranza allo sforzo fisico, lo scarso accrescimento ed il reflusso gastroesofageo. Poiché la sintomatologia è sfumata ed aspecifica, spesso la diagnosi differenziale risulta complicata e prevede l'esclusione di patologie più comuni, quali le infezioni polmonari, 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.

Classificazione delle interstiziopatie polmonari	
Disordini con coinvolgimento polmonare primitivo	Disordini con coinvolgimento polmonare secondario
Sindrome emorragica alveolare	Sindrome encefalo-polmone-tiroide (NKX2/TIF1)
Sindromi da aspirazione	Patologie del connettivo
Disordini di sviluppo e crescita del polmone	Discheratosi congenita
Malattia polmonare post-irradiazione o farmaci	Immunodeficienze
Polmonite da ipersensibilità	Disordini linfoproliferativi
Iperplasia neuroendocrina dell'infanzia	Istiocitosi a cellule di Langherans
Proteinosi alveolare polmonare	Disordini dei vasi linfatici
Polmonite eosinoflica cronica	Malattie da accumulo (mucopolisaccaridosi, malattia di Niemann Pick)
Glicogenosi polmonare	Neoplasie
Disordini vascolari polmonari	Sindromi neurocutanee
Deficit della produzione e del metabolismo del surfattante (SFTB, SFTC, ABCA3, NKX2/TIF1)	Intolleranza alle proteine con lisinuria
Microlitiasi alveolare polmonare	Sarcoidosi

Riferimenti:

- Fan LL, Deterding RR, Langston C. *Pediatric interstitial lung disease revisited*. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 369.
- 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.
- 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.

2. Strumenti per la diagnosi

Diversi strumenti diagnostici sono al momento disponibili per il corretto inquadramento del paziente con sospetta interstiziopatia polmonare.

La emogasanalisi arteriosa, la misurazione della SaO₂ arteriosa e il monitoraggio della SaO₂ tramite pulsossimetria e della tPCO₂ nel sonno risultano rilevanti poiché in grado di indicare la presenza di uno stato di ipossia. Tali strumenti, utili nelle fasi diagnostiche iniziali, si prestano altresì nell'ambito del monitoraggio periodico del quadro clinico.

Nei pazienti collaboranti il ricorso alle prove di funzionalità respiratoria (spirometria, test del cammino, test da sforzo, DLCO) permette la precisa definizione del grado di disfunzione polmonare e dunque della severità della patologia.

La radiografia del torace, sebbene sia spesso la prima indagine effettuata, non permette di giungere a una diagnosi specifica.

L'acquisizione di immagini sottili stratificate tramite la TC del torace permette la rilevazione del coinvolgimento interstiziale, definendo l'estensione ed il pattern della malattia polmonare, risultando di particolare utilità nell'identificazione del sito della biopsia polmonare, qualora ne sia indicata l'esecuzione.

Sebbene le indagini di laboratorio non consentono di stabilire una diagnosi specifica di chILD, le stesse risultano di fondamentale importanza nella rilevazione di co-morbilità e segni di malattia sistemica. In specie, dovrebbero essere eseguiti gli accertamenti finalizzati ad escludere una eziologia infettiva, un deficit immunologico sottostante oppure un disordine autoimmunitario.

L'endoscopia delle vie aeree e il lavaggio bronco-alveolare (BAL) mediante l'utilizzo di broncoscopio flessibile trovano impiego in età pediatrica rispettivamente per la valutazione anatomica e funzionale delle vie aeree oltre che per la caratterizzazione della cellularità del liquido di lavaggio bronco-alveolare e la colonizzazione batterica delle basse vie aeree.

Le indicazioni per l'esecuzione della biopsia polmonare in un paziente pediatrico con coinvolgimento interstiziale polmonare risultano ancora controverse. In generale, la scelta diagnostica di sottoporre un bambino ad una siffatta procedura invasiva è fondata sull'idea che il risultato biotico possa essere determinante nella scelta terapeutica e dunque modificare il decorso della patologia. La scelta della sede per l'esecuzione del prelievo biotico (idealmente in due aree polmonari distinte) dovrebbe essere condivisa con il chirurgo, il patologo ed il radiologo. Ogni singolo tessuto biotico dovrebbe essere, altresì, di dimensioni adeguate (almeno 10 × 10 × 10 mm) e contenere vie aeree distali al fine di ridurre quanto possibile il rischio di errori diagnostici.

L'analisi genetica dovrebbe essere considerata nel caso in cui il sospetto clinico si indirizzi verso una specifica patologia interstiziale. 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*). Alle sopracitate mutazioni si aggiungono, inoltre, nuove mutazioni associate ad malattia polmonare interstiziale, che vedono il coinvolgimento dei geni *FOXF1*, *STAT3*, *LRBA* e il gene della filamina A.

Riferimenti:

- 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.
- Fouzas S, Priftis KN, Anthracopoulos MB. *Pulse oximetry in pediatric practice*. Pediatrics 2011; 128: 740-752.
- 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.
- Nogee LM. *Genetic Basis of Children's Interstitial Lung Disease*. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2010; 23: 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.
- 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.

3. Terapia

In assenza di una diagnosi specifica, le terapie al momento disponibili sono dirette alla riduzione dell'infiammazione ed al miglioramento della sintomatologia.

Terapia medica

L'ossigenoterapia e il supporto ventilatorio trovano impiego nei pazienti ipossiemicici.

La terapia corticosteroidica sistemica somministrata per via endovenosa o orale dovrebbe essere preceduta dall'esecuzione della biopsia polmonare nei casi di difficile definizione eziologica.

Gli effetti immunomodulatori dell'idrossiclorochina ne suggeriscono l'impiego nei pazienti poco responsivi alla terapia steroidea. La pratica attuale prevede l'inserimento graduale dell'idrossiclorochina quale supporto al processo di svezzamento dalla progressiva riduzione degli steroidi.

L'efficacia dell'azitromicina somministrata a dosaggio antinfiammatorio dovrebbe essere valutata dopo circa tre mesi di trattamento. Poiché sono disponibili pochi dati sull'utilizzo di farmaci immunosoppressori (azatioprina, metotrexate, ciclosporina), il loro impiego dovrebbe essere discusso con specialisti dell'ambito reumatologico ed ematologico, qualora si riconoscano segni di malattia sistemica che possano beneficiare delle suddette terapie.

La terapia antibiotica trova impiego durante le esacerbazioni della malattia e nel corso delle quali è opportuno eseguire la coltura dell'escreato al fine di individuare lo specifico agente eziologico verso il quale indirizzare la terapia più appropriata.

Terapia riabilitativa

La fisioterapia respiratoria, in talune circostanze, permette la rimozione delle secrezioni in presenza di ristagno di muco dovuto alla concomitanza di altre condizioni patologiche (bronchiectasie o alterazioni della clearance ciliare).

Terapia chirurgica

In ultimo, in pazienti poco responsivi alla terapia medica, il trapianto polmonare rappresenta l'unica opzione terapeutica.

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	4-6 settimane
Prednisolone/Prednisone		
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	4-6 settimane
Idrossiclorochina		
Dose	10 mg/kg (nei bambini <6 anni 6,5 mg/kg per ridurre la tossicità)	10 mg/kg (nei bambini <6 anni 6,5 mg/kg per ridurre la tossicità)
TRC	21-28 giorni	3 mesi 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.

Riferimenti:

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.

4. Controlli di salute

Una volta posta la diagnosi di interstiziopatia polmonare, il paziente viene inserito all'interno di un programma di controlli periodici a cadenza semestrale, in relazione all'andamento clinico e che prevede i seguenti accertamenti:

Esame/Procedura	Indicazione/Timing
Emogasanalisi arterioso	Alla diagnosi e ogni 6 mesi e se clinicamente indicato
Monitoraggio saturimetrico e capnografico notturno	Alla diagnosi e ogni 6 mesi e se clinicamente indicato
Polisonnografia	In casi selezionati, se quadri concomitanti di apnee ostruttive/centrali
Spirometria Completa	Alla diagnosi e ogni 6 mesi e se clinicamente indicato (bambini di età > 6 anni)
DLCO	Alla diagnosi e ogni 6 mesi e se clinicamente indicato (bambini di età > 6 anni)
Test del cammino 6 minuti/test da sforzo	Alla diagnosi e ogni 6 mesi e se clinicamente indicato (bambini collaboranti)
Radiografia del torace	Se clinicamente indicato
HRCT del Torace	Alla diagnosi e se clinicamente indicato (ogni 24 -48 mesi circa, senza evidenza scientifica a supporto)
Broncoscopia con lavaggio bronco-alveolare	Alla diagnosi e se clinicamente indicato
Monitoraggio clinico	Ogni 6 mesi e se clinicamente indicato
Monitoraggio microbiologico su espettorato	Ogni 6-12 mesi e se clinicamente indicato
Monitoraggio comorbidità	Malattia cardiovascolare, ipertensione polmonare, stato nutrizionale, reflusso gastroesofageo, osteoporosi ogni 6-12 mesi
Monitoraggio stato vaccinale	Profilassi con Palivizumab se indicato, immunoprofilassi attiva e passiva secondo calendario vaccinale, vaccinazione antinfluenzale annuale

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

In ragione della complessità della patologia e della gravità dei quadri clinici, la gestione del paziente viene effettuata in regime ambulatoriale e/o regime di ricovero day Hospital/ordinario, avvalendosi delle competenze dei diversi specialisti del nostro Ospedale.

A cura dell'ambulatorio specialistico è la presa in carico dei pazienti dal momento della diagnosi ai successivi controlli e percorsi terapeutici avvalendosi, in base alle necessità ravvisate, delle diverse possibilità assistenziali: visita ambulatoriale, ricovero in Day Hospital o ricovero in regime ordinario o d'urgenza.

Come si accede

- Accesso con impegnativa pediatra di famiglia per le patologie ambulatoriali.
- E-mail del pediatra di famiglia o del pediatra ospedaliero per trasferimenti o accessi a ricovero ordinario.

Sede: Roma Gianicolo (Padiglione Giovanni Paolo II) - Roma San Paolo (Ambulatorio)

Indirizzo mail: respi.rare@opbg.net

Recapiti telefonici:

Segreteria: (+39) 06.6859.2020

Fax: (+39) 06.6859.2300

Medico Referente	Specialità	Problema Clinico
Renato Cutrera	Pediatra Pneumologo	Direttore UOC Pneumologia
Nicola Ullmann	Pediatra Pneumologo	Monitoraggio clinico
Martino Pavone	Pediatra Pneumologo	Monitoraggio cardio-respiratorio notturno
Elisabetta Verrillo	Neuropsichiatra	Monitoraggio cardio-respiratorio notturno
Attilio Turchetta	Specialista Medicina dello sport	Funzionalità respiratoria
Paolo Tomà	Radiologo	Diagnosi radiologica
Sergio Bottero	Otorinolaringoiatra	Broncoscopia
Alessandro Inserra	Chirurgo Generale e Toracico	Prelievo bioptico
Paola Francalanci	Anatomo Patologo	Diagnosi istologica
Fabrizio De Bendetti	Reumatologo	Autoimmunità
Paola Leone	Fisioterapista respiratoria	Terapia Riabilitativa
Paola Bernaschi	Specialista in Microbiologia e Virologia	Diagnosi microbiologica
Ottavia Porzio	Biochimica Clinica	Diagnosi di laboratorio
Andrea Bartuli	Coordinatore Malattie Rare e Genetica Medica	Coordinamento e Consulenza Genetica
Maria Cristina Digilio	Genetica Clinica	Consulenza genetica
Antonio Novelli	Genetica Medica	Diagnosi genetica
Elisa Pisaneschi	Genetica Medica	Diagnosi genetica

6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

Collaborazioni Centri Nazionali

- UOC Pneumologia Istituto Gaslini Genova -Dott. Oliviero Sacco
- UOC Pneumologia Ospedale Regina Margherita Torino – Dottoressa Elisabetta Bignamini
- UOC Pneumologia Ospedale Santobono Napoli – Dott. Fulvio Esposito

Collaborazioni Centri Internazionali

- Department of Paediatric Respiriology, Royal Brompton Hospital, London (UK) – Prof. Andrew Bush
- Dr. von Hauner Children’s Hospital Division of Pediatric Pneumology, University Hospital Munich – Prof. Mathias Griese
- Pediatric Pulmonology Children Hospital of Colorado, Denver USA – Prof. Robin Deterding
- Sleep and Ventilation Unit, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London SW3 6NP (UK). Prof. Anita K Simmonds
- Pediatric Non-invasive Ventilation and Sleep Unit, Necker University Hospital & Research Unit INSERM U 955, team 13 75015 Paris (France) Prof. Brigitte Fauroux