

Pneumologia pediatrica

Interstiziopatia polmonare e malattia diffusa polmonare in pediatria

Nicola Ullmann
Mauro Lizzi
Alessandra Boni
Renato Cutrera

UOC Pneumologia Pediatrica
e Fibrosi Cistica, Ospedale
Pediatrico Bambino Gesù,
IRCCS, Roma

Riassunto

Le malattie interstiziali polmonari pediatriche (chILD) sono patologie rare e complesse. Alcuni esperti preferiscono il termine “malattie polmonari diffuse” (DLD). La diagnosi richiede l'esclusione di patologie più comuni e la presenza di specifici criteri clinici e radiologici. Ad oggi, nonostante indagini diagnostiche approfondite, la causa della patologia rimane talvolta sconosciuta. Incidenza e prevalenza variano significativamente tra i diversi paesi. La mortalità può arrivare fino al 30% in alcune delle sue forme più gravi. Negli ultimi dieci anni, sono stati proposti diversi sistemi di classificazione per la chILD, che si basano su criteri eziologici e fisiopatologici. L'età di esordio riveste un ruolo cruciale nella diagnosi. L'approccio diagnostico per le chILD si fonda su una combinazione di valutazione clinica, *imaging*, test funzionali, analisi genetiche e, in alcuni casi, biopsia polmonare. Il trattamento delle chILD comprende una terapia di supporto e interventi farmacologici personalizzati, ma ancora oggi sono pochi gli studi specifici in età pediatrica. La terapia di supporto include la limitazione dell'esposizione a irritanti, un adeguato supporto nutrizionale, ossigenoterapia, e il trattamento precoce delle infezioni intercorrenti. In alcuni casi, sono necessari trattamenti specifici.

Parole chiave: interstiziopatia polmonare, malattia diffusa polmonare, bambini

Summary

Pediatric interstitial lung diseases (chILD) are rare and complex conditions. Some experts prefer the term “diffuse lung diseases” (DLD). Diagnosis requires ruling out more common conditions and the presence of specific clinical and radiological criteria. To date, despite extensive diagnostic investigations, the cause of the disease sometimes remains unknown. Incidence and prevalence vary significantly between countries. Mortality can reach up to 30% in some of its more severe forms. Over the past ten years, various classification systems for chILD have been proposed, based on etiological and pathophysiological criteria. The age of onset plays a crucial role in diagnosis. The diagnostic approach for chILD is based on a combination of clinical evaluation, imaging, functional tests, genetic analysis, and, in some cases, lung biopsy. Treatment of chILD includes supportive therapy and personalized pharmacological interventions, but specific pediatric studies are still limited. Supportive therapy includes limiting exposure to irritants, adequate nutritional support, oxygen therapy, and early treatment of intercurrent infections. In some cases, specific treatments are required.

Key words: interstitial lung disease, diffuse lung disease, children

Metodologia della ricerca bibliografica

Questo documento è il risultato di una revisione narrativa della letteratura, condotta utilizzando le banche dati MedLine, Embase e UpToDate. L'arco temporale considerato comprende il periodo 2000-2025. Sono stati esclusi gli articoli duplicati e quelli riferiti anche

alla popolazione adulta; non sono stati applicati limiti di età né restrizioni linguistiche.

La bibliografia include principalmente contributi pubblicati negli ultimi cinque anni, con una preferenza per la letteratura pediatrica e per gli articoli di revisione. Non sono presenti studi randomizzati e controllati (RCT), in considerazione della rarità della patologia in esame. Le parole chiave utilizzate nella ricerca sono sta-

te: “*interstitial lung disease*”, “*diffuse lung disease*”, “*children*”, “*paediatric*”.

Introduzione e terminologia

Le malattie interstiziali polmonari dell'infanzia (chILD) comprendono un gruppo eterogeneo di rare patologie respiratorie croniche nei bambini, che possono includere anomalie della crescita e dello sviluppo polmonare, caratterizzate da un rimodellamento dell'interstizio polmonare e degli spazi aerei distali, con conseguente alterazione dello scambio gassoso. In età pediatrica, tuttavia, l'uso del termine “interstiziale” potrebbe risultare fuorviante, poiché alcune malattie vengono classificate come ILD a causa delle loro somiglianze nella presentazione clinica e nei criteri diagnostici, pur avendo la loro principale alterazione al di fuori dell'interstizio¹.

Ad oggi, esiste ancora una certa confusione nella terminologia e nella classificazione di queste malattie in età pediatrica, principalmente a causa della loro rarità e delle differenze rispetto alle forme osservate negli adulti. Le analisi istologiche effettuate su campioni di tessuto polmonare hanno dimostrato che le patologie classificate sotto il termine chILD sono molto diverse tra loro. Queste condizioni non si limitano a un'unica area del polmone, ma possono interessare contemporaneamente diverse strutture, come l'interstizio e lo spazio alveolare, le vie aeree e il sistema vascolare. Inoltre, ogni malattia si caratterizza per specifici meccanismi patologici, sottolineando la complessità di questa categoria di disturbi respiratori.

Per questo motivo, alcuni autori preferiscono utilizzare il termine “malattie polmonari diffuse” (DLD) rispetto a ILD.

Di recente, per facilitare la diagnosi delle forme rare di DLD, l'*American Thoracic Society Committee on chILD* e il *chILD Research Network* hanno introdotto il concetto di “sindrome chILD”, stabilendo criteri diagnostici specifici.

La relazione tra DLD, sindrome chILD, diagnosi specifiche di chILD e potenziali “imitatori” è illustrata nella Figura 1.

La sindrome chILD rappresenta infatti un sottogruppo delle DLD e, prima di procedere con indagini mirate alla diagnosi di una specifica forma di chILD, sarebbe opportuno escludere cause più comuni di patologie respiratorie, come fibrosi cistica, displasia bronco-polmonare, infezioni polmonari e discinesia ciliare primaria. Inoltre, esistono condizioni che possono simulare un quadro di DLD, tra cui patologie cardiache, immunodeficienze congenite o acquisite, vascolari polmonari e linfatiche².

Una volta escluse le cause più comuni, un bambino con sintomi polmonari inspiegabili e infiltrati polmonari diffusi dovrebbe ricevere una diagnosi provvisoria di DLD, rendendo necessarie ulteriori indagini per determinarne la causa specifica.

Le diagnosi specifiche di chILD rappresentano solo una parte della sindrome chILD, poiché alcuni casi rimangono non classificati.

La chILD differisce dalla ILD dell'adulto per la sua rarità e per la presenza di patologie tipiche dell'età pediatrica, come la glicogenosi interstiziale polmonare (PIG), l'iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI) e i deficit genetici delle proteine del surfattante. Al contrario, malattie interstiziali comuni negli adulti, come la polmonite interstiziale usuale (UIP), sono estremamente rare nei bambini.

Per porre diagnosi di sindrome chILD in un bambino di età inferiore ai due anni con DLD, è necessario escludere altre cause e verificare la presenza di almeno tre dei seguenti quattro criteri: sintomi respiratori come tosse, respiro accelerato o difficoltoso, intolleranza allo sforzo; segni respiratori quali tachipnea a riposo, rumori anomali all'auscultazione, retrazioni toraciche, dita a bacchetta di tamburo, scarso accrescimento o insufficienza respiratoria; ipossiemia e anomalie diffuse evidenziate alla radiografia del torace o alla TC toracica². Le alterazioni della funzione polmonare non sono incluse nei criteri diagnostici, poiché le prove di funzionalità respiratoria possono non essere disponibili nei bambini più piccoli. Sebbene questa definizione permetta di identificare i casi di chILD, la sua specificità non è stata ancora determinata con precisione.

Epidemiologia

La mancanza di criteri diagnostici e classificatori univoci per le interstiziopatie polmonari pediatriche comporta una significativa eterogeneità nei dati epidemiologici riportati in letteratura. Le forme di chILD che si manifestano più frequentemente nei primi anni di vita costituiscono circa i due terzi (68%) delle malattie polmonari diffuse nei bambini sotto i due anni, mentre la loro incidenza si riduce drasticamente al 5% nei pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni³.

A livello internazionale, i dati di prevalenza e incidenza variano sensibilmente. In Australia, la prevalenza è stimata tra 1,5 e 3,8 casi per milione di abitanti, mentre nel Regno Unito e in Irlanda è riportata una prevalenza pari a circa 3,6 casi per milione⁴⁻⁶.

Nonostante molte forme di chILD siano classificate come estremamente rare, si ritiene che la loro reale diffusione sia sottostimata. Tale sottovalutazione dipende da molteplici fattori, tra cui l'assenza di criteri diagnostici uniformi, le differenze nei protocolli di raccolta dei casi, l'accesso ancora limitato ai test genetici e la scarsa familiarità del personale sanitario con queste patologie. Sebbene le mutazioni genetiche rappresentino una causa nota e relativamente comune nelle malattie rare, il numero di alterazioni genetiche effettivamente identificate nei pazienti con chILD rimane ancora contenuto. Da un recente studio americano, Nevel e colleghi hanno riportato che la patologia polmonare da iperplasia delle cellule neuroendocrine

risultava essere la più frequente (23% dei pazienti nel registro), seguita dalle condizioni associate a patologie del connettivo/ immuno-mediate (16%), alterazioni delle proteine del surfattante (12%), bronchiolite obliterante (11%), emorragia alveolare (9%), patologie dello sviluppo alveolare (5%) oltre alle restanti categorie o senza una classificazione certa (23%)⁷. La mortalità varia sensibilmente in base alla patologia specifica e alla presenza di complicanze come l'ipertensione polmonare, ma in alcune condizioni può raggiungere fino al 30%.

Classificazione/eziologia

Negli ultimi dieci anni sono stati proposti diversi sistemi di classificazione per le chILD. La prima classificazione risale al 2004 quando Clement e collaboratori la strutturano basandosi su criteri eziologici e fisiopatologici⁸. Successivamente, nel 2007, Deutsch et al. ampliarono questo sistema, utilizzando dati provenienti da biopsie polmonari effettuate in bambini di età inferiore ai due anni⁹. In seguito, è stata introdotta una suddivisione più dettagliata, distinguendo le forme di ILD tipiche dell'infanzia da quelle che si manifestano in età pediatrica più avanzata, ancora una volta secondo criteri eziopatogenetici.

L'età di esordio può rappresentare un utile orientamento diagnostico: alcune patologie si osservano con maggiore frequenza nei primi mesi di vita, mentre nei bambini oltre i due anni è più probabile che la chILD sia collegata a condizioni sistemiche o a esposizioni ambientali.

Neonati con sindrome chILD grave e a rapida evoluzione

Nei neonati che sviluppano precocemente una grave insufficienza respiratoria diffusa, il sospetto di una chILD deve essere considerato soprattutto quando il quadro clinico è rapidamente progressivo e refrattario alle terapie convenzionali. In questa fascia d'età, le principali diagnosi identificabili tramite test genetici comprendono:

- disordini del surfattante causati da mutazioni del gene *ABCA3* o da deficit di SP-B (*surfactant protein B*), che si presentano con un fenotipo simile alla sindrome da *distress* respiratorio neonatale;
- mutazione o delezione monoallelica di *NKX2.1*, che determina una forma sindromica caratterizzata da malattia respiratoria, ipotiroidismo congenito e manifestazioni neurologiche variabili (ipotonìa, movimenti coreici);
- anomalie dello sviluppo polmonare, come la displasia alveolo-capillare con malposizionamento delle vene polmonari (ACD-MPV), spesso secondaria a mutazioni o delezioni del gene *FOXF1*, che si manifesta con insufficienza respiratoria ipossiemica associata a ipertensione polmonare severa e resistente al trattamento.

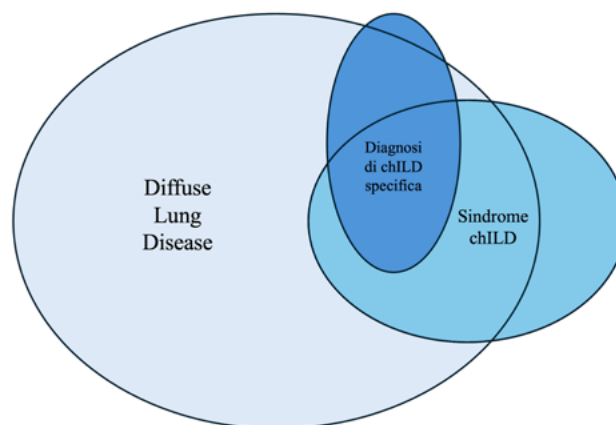


Figura 1. La relazione tra DLD, sindrome chILD, diagnosi specifiche di chILD e potenziali "imitatori".

Lattanti oltre il primo mese con forme a decorso più lento

Nei bambini di età superiore a un mese, la sindrome chILD può esordire con una sintomatologia più sfumata e una progressione più lenta. In questi casi, le diagnosi da considerare includono:

- mutazioni di *ABCA3* o *SP-C* (*surfactant protein C*), che causano un'insufficienza respiratoria cronica di grado variabile, talvolta con andamento subacuto;
- alterazioni bialleliche nei geni *CSF2RA* e *CSF2RB*, che codificano per le subunità del recettore del GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*), associate alla proteinosi alveolare e a un fenotipo chILD;
- ancora una volta, mutazioni o delezioni del gene *NKX2.1*, che possono determinare quadri clinici più attenuati rispetto alla forma neonatale, ma comunque associati a disfunzioni multisistemiche.

È prevedibile che i sistemi di classificazione continueranno a evolversi parallelamente al progresso nella comprensione di queste patologie (Tab. I)¹.

Disordini dello sviluppo polmonare

Acinar dysplasia e displasia alveolare congenita (CAD)

Sono condizioni rare dovute a un'interruzione dello sviluppo polmonare in fasi diverse della gestazione. Causano grave insufficienza respiratoria e ipertensione polmonare fin dalla nascita, con rapido peggioramento nonostante il supporto intensivo. Il decesso avviene precocemente e la diagnosi è spesso *post mortem*. Radiograficamente possono apparire normali o mostrare opacità variabili; frequenti anche pneumotorace e pneumomediastino¹⁰.

Tabella I. Classificazione delle Malattie Polmonari Diffuse Pediatriche (DLD).

Categoria principale	Sottogruppo	Condizione specifica
I. Disordini più frequenti nell'infanzia	A. Disordini dello sviluppo polmonare diffuso	1. Displasia acinare
		2. Displasia alveolare congenita
		3. Displasia alveolo-capillare con disallineamento delle vene polmonari
	B. Anomalie della crescita	1. Ipoplasia polmonare
		2A. Malattia polmonare cronica correlata alla prematurità (displasia broncopolmonare)
		2B. Malattia polmonare cronica acquisita nei neonati a termine
		3A. Anomalie strutturali polmonari associate a Trisomia 21
		3B. Altre anomalie cromosomiche
		4. Associate a cardiopatie congenite in bambini senza anomalie cromosomiche
	C. Condizioni specifiche di eziologia non definita	1. Glicogenosi interstiziale polmonare
		2. Iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia
	D. Mutazioni che alterano la funzione del surfattante e disordini correlati	1. Mutazioni SPFTB – PAP e <i>pattern</i> istologico variante dominante
		2. Mutazioni SPFTC – <i>pattern</i> istologico CPI dominante; anche DIP e NSIP
		3. Mutazioni ABCA3 – <i>pattern</i> PAP variante dominante; anche CPI, DIP, NSIP
		4. Altri con istologia compatibile con un disordine del surfattante ma senza mutazione genetica identificata
II. Disordini non specifici dell'infanzia	A. Disordini dell'ospite immunocompetente	1. Infezioni e processi post-infettivi
		2. Disordini legati ad agenti ambientali: polmonite da ipersensibilità, inalazione tossica
		3. Sindromi da aspirazione
		4. Polmonite eosinofila
	B. Disordini associati a malattie sistemiche	1. Disordini immuno-mediati
		2. Malattie da accumulo
		3. Sarcoidosi
		4. Istiocitosi a cellule di Langerhans
		5. Infiltrati maligni
	C. Disordini dell'ospite immunocompromesso	1. Infezioni opportunistiche
		2. Disordini secondari a interventi terapeutici
		3. Disordini da trapianto e rigetto
		4. Danno alveolare diffuso di eziologia sconosciuta
	D. Disordini che simulano malattie interstiziali	1. Vasculopatia ipertensiva arteriosa
		2. Vasculopatia congestizia, inclusa malattia veno-occlusiva
		3. Disordini linfatici
		4. Congestione polmonare da disfunzione cardiaca
III. Non classificati		Comprende malattia in fase terminale, biopsie non diagnostiche e campioni insufficienti

Displasia alveolo-capillare con malposizionamento delle vene polmonari (ACD-MPV)

Si manifesta con insufficienza respiratoria grave e ipertensione polmonare resistente. Può essere associata a malformazioni extracardiache e mutazioni del gene *FOXF1*. La sopravvivenza dipende dal trapianto polmonare. L'istologia mostra una riduzione dei capillari alveolari, vene polmonari in sede anomala e alterazioni dello sviluppo alveolare. La TC può evidenziare opacità "a vetro smerigliato", ispessimento settale e segni di ipertensione polmonare.

Anomalie della crescita polmonare

Deficit di crescita alveolare (*Growth abnormalities*)

Sono tra le forme più comuni di chILD nel lattante, spesso secondarie a patologie come BPD, ernie diaframmatiche, anomalie cromosomiche (es. trisomia 21) o cardiopatie congenite. Hanno prognosi variabile. Istologicamente mostrano semplificazione dei lobuli polmonari e, talvolta, PIG associato. Alla TC si osservano lobuli di dimensioni variabili, cisti subpleuriche e, in alcuni casi, segni di ipertensione polmonare e fibrosi.

Patologie a eziologia non definita

Glicogenosi interstiziale polmonare (PIG)

Esordisce nel primo mese con tachipnea e ipossiemia sproporzionata. Ha solitamente una buona prognosi e può regredire spontaneamente. L'istologia evidenzia cellule mesenchimali immature con glicogeno nei setti alveolari. Alla TC compaiono opacità a vetro smerigliato, a volte ispessimento settale, e migliorano nel tempo.

Iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI)

Si presenta con tachipnea persistente, rientramenti e ipossiemia, con *air trapping* alle PFR. Prognosi favorevole, anche se può persistere un fabbisogno di ossigeno. La TC mostra opacità a vetro smerigliato in aree tipiche (lobo medio destro, lingua), quasi patognomiche. La biopsia è spesso evitabile grazie all'accuratezza della TC.

Mutazioni dei geni del surfattante

Disfunzioni del surfattante (SP-B, SP-C, ABCA3, NKX2-1)

Sono tra le cause principali di *distress* respiratorio inspiegato nel neonato a termine. Il fenotipo varia da forme letali (es. SP-B) a quadri più lievi e tardivi (SP-C). Possono associarsi a sindromi multisistemiche come la "*brain-lung-thyroid syndrome*" (NKX2-1). L'istologia mostra proteinacei intra-alveolari, iperplasia degli pneumociti di tipo II e segni di infiammazione cronica. La TC mostra opacità a vetro smerigliato, ispessimento settale e *pattern a crazy paving*, con possibili cisti

associate. Il test genetico consente spesso di evitare la biopsia.

Presentazione clinica

Periodo neonatale

Le forme più precoci di interstiziopatia in età pediatrica possono manifestarsi fin dalle prime ore dopo la nascita, con segni di *distress* respiratorio in neonati a termine, privi di una causa apparente ¹⁰. In questi casi, il peggioramento può essere rapido, portando spesso alla necessità di ventilazione meccanica e, nei quadri più gravi, all'insufficienza respiratoria progressiva che può evolvere verso il decesso o la necessità di trapianto polmonare, laddove disponibile. Le principali cause sono rappresentate da mutazioni nei geni delle proteine del surfattante e da patologie dello spettro della displasia alveolo-capillare.

Nei primi due anni di vita

Nella fascia d'età compresa tra 0 e 2 anni, la presentazione delle interstiziopatie può essere sfumata e poco specifica. I sintomi più comuni comprendono tachipnea, scarso accrescimento staturo-ponderale, tosse secca e, in una minoranza di casi, respiro sibilante, tipicamente in assenza di infezioni respiratorie acute ¹². Le mutazioni del gene *SP-C* possono manifestarsi inizialmente con un quadro clinico simile a una bronchiolite da virus respiratorio sinciziale (RSV), che però non si risolve come previsto e tende a persistere o peggiorare. Sebbene più raramente, alcune interstiziopatie possono esordire in modo acuto e severo, con insufficienza respiratoria, talvolta accompagnata da emorragia polmonare, spesso in associazione a malattie autoimmuni come lupus sistemico, dermatomiosite o vasculiti polmonari. I segni clinici nei lattanti e nei bambini piccoli possono variare da difficoltà nell'alimentazione e scarso incremento ponderale fino a quadri più gravi con ipossiemia marcata e segni evidenti di *distress* respiratorio.

Tra i 2 e i 16 anni

Nei bambini più grandi e negli adolescenti, le interstiziopatie possono presentarsi con sintomi ancora più insidiosi, come affaticamento durante l'esercizio, tosse persistente o dolore toracico non specifico ¹³. La valutazione iniziale dovrebbe includere un esame obiettivo accurato per identificare eventuali segni di patologie sistemiche (coinvolgimento cutaneo, articolare, oculare, epatico o renale), segni di ipertensione polmonare, reflusso gastroesofageo o aspirazione cronica. Alcuni riscontri clinici, come la presenza di ippocratismo digitale, possono suggerire una condizione di ipossiemia prolungata ¹¹. In tutti i casi sospetti, è fondamentale raccogliere una storia clinica approfondita, comprensiva di fattori ambientali, patologie pregresse e familiarità per malattie respiratorie o sistemiche associate. Esami

di laboratorio di base possono offrire indizi diagnostici utili: anemia e reticolocitosi sono comuni nelle sindromi da emorragia polmonare, mentre l'eosinofilia suggerisce possibili eziologie parassitarie, reazioni di ipersensibilità o patologie eosinofile polmonari o sistemiche. Anche la positività del sangue occulto nelle feci può essere un segnale indiretto di emorragia polmonare, e non di rado bambini sottoposti a indagini per anemia sideropenica si rivelano affetti da una patologia respiratoria misconosciuta.

Approccio diagnostico

L'approccio diagnostico alle chILD si basa su una combinazione di valutazione clinica, *imaging*, indagini funzionali, analisi genetica e, in alcuni casi, biopsia polmonare. Data la natura spesso aspecifica della sintomatologia, è fondamentale seguire un percorso strutturato, supportato da linee guida cliniche pubblicate dalla *American Thoracic Society* nel 2013 e da società scientifiche europee nel 2015, che propongono un *framework* pratico per l'inquadramento diagnostico del chILD in età infantile ^{1,2,11}.

Esclusione di diagnosi più comuni

In ogni fascia d'età, è cruciale escludere tempestivamente diagnosi alternative o condizioni che possono contribuire al quadro clinico, come cardiopatie congenite, ipertensione arteriosa polmonare (primaria o secondaria), disordini della deglutizione con aspirazione, immunodeficienze primitive o secondarie, e patologie reumatologiche, soprattutto nei bambini più grandi. Le indagini di primo livello comprendono: emocromo con formula, ecocardiogramma, studio della deglutizione, valutazione immunologica e *marker* infiammatori ¹.

Imaging radiologico e tomografia computerizzata

L'*imaging* toracico costituisce uno degli strumenti cardine nella diagnosi. L'esame radiografico del torace rappresenta spesso il primo *step* diagnostico nei bambini con sospetto di chILD, eseguito dopo l'anamnesi e la valutazione clinica. Sebbene una radiografia che evidenzia alterazioni diffuse a livello polmonare possa risultare utile, è importante sottolineare che la sensibilità dell'esame è limitata: anche se normale, non è sufficiente per escludere la diagnosi.

Per questo motivo, la tomografia computerizzata del torace è attualmente considerata l'indagine d'elezione. Si tratta di una metodica molto più sensibile e specifica, e la maggior parte dei centri pediatrici utilizza protocolli dedicati per le malattie interstiziali polmonari, che includono scansioni sia in inspirazione che in espirazione, con tecniche volte a minimizzare l'esposizione alle radiazioni. Nel contesto clinico appropriato, la TC può suggerire una specifica diagnosi all'interno dello spettro chILD, poiché alcune condizioni mostrano *pattern* radiologici caratteristici. Per esempio, nella NEHI si osserva

no classicamente opacità "a vetro smerigliato" localizzate nel lobo medio destro e nella lingua ¹⁴; la proteinosi alveolare si presenta con un aspetto a *crazy paving* ¹⁵; mentre nella bronchiolite obliterante si riscontrano *air trapping* diffuso e attenuazione a mosaico.

Va inoltre considerato che molte interstiziopatie pediatriche mostrano immagini radiologiche aspecifiche. Ancora da definire il ruolo della TC toracica nel monitoraggio della patologia. I disordini del surfattante, ad esempio, iniziano spesso con opacità diffuse "a vetro smerigliato", che progressivamente si trasformano in anomalie interstiziali più marcate come ispessimento settale e cisti, segni di un'evoluzione verso la fibrosi ¹. Infine, sono attualmente in fase di sviluppo tecniche di risonanza magnetica (MRI) del polmone, che in futuro potrebbero rappresentare un utile strumento diagnostico, offrendo la possibilità di valutare struttura e funzione polmonare senza esposizione a radiazioni ionizzanti ¹⁶.

Test di funzionalità polmonare

Le prove di funzionalità respiratoria (PFR) rappresentano un tassello chiave nell'iter diagnostico delle interstiziopatie polmonari pediatriche, poiché forniscono informazioni essenziali sulla tipologia e sull'entità del coinvolgimento respiratorio, oltre a consentire il monitoraggio dell'andamento clinico e dell'efficacia delle terapie nel tempo. La scelta dei test dipende in larga misura dall'età del paziente e può includere esami come la spirometria, la determinazione dei volumi polmonari statici, la misurazione della capacità di diffusione e altri test funzionali di livello avanzato.

Tra questi, la pletismografia si rivela particolarmente utile per identificare la restrizione polmonare e l'eventuale intrappolamento aereo, mentre la valutazione della capacità vitale lenta può essere indicativa di ostruzione bronchiale. Alcune forme di chILD presentano andamenti funzionali distintivi: per esempio, la bronchiolite obliterante si associa frequentemente a un quadro ostruttivo con fenomeni di *air trapping* ¹⁷; le mutazioni *ABCA3* possono determinare una compromissione mista, con caratteristiche sia restrittive che ostruttive; infine, i difetti della proteina C del surfattante sono tipicamente associati a una limitazione di tipo restrittivo ¹⁸.

Monitoraggio cardio-respiratorio

Rilevare la presenza di ipossiemia rappresenta un elemento essenziale nei pazienti con chILD, soprattutto durante il sonno o lo sforzo fisico. La tecnica più completa per valutare la saturazione notturna dell'ossigeno è la polisinnografia, da eseguire idealmente presso un centro pediatrico dedicato, in quanto permette un'analisi dettagliata della funzione respiratoria nel corso del sonno ¹⁹. In alternativa, è possibile utilizzare l'ossimetria notturna, sia in ambiente ospedaliero sia a domicilio, anche se con sensibilità e specificità inferiori.

Il test da sforzo cardiopolmonare completo rappresenta l'esame più accurato per il monitoraggio dell'ossigenazione sotto sforzo, anche se l'utilizzo è spesso limitato

nei bambini più piccoli. In questi casi, una valida alternativa è il test del cammino di sei minuti (6MWT) per valutare sia l'andamento della saturazione, sia la distanza percorsa come indicatore della capacità funzionale ²⁰.

Genetica

Negli ultimi anni, l'analisi genetica ha assunto un ruolo centrale nella diagnosi delle interstiziopatie polmonari pediatriche. La possibilità di identificare una mutazione specifica permette non solo di confermare il sospetto clinico, ma anche di ottenere preziose informazioni prognostiche, orientare le decisioni terapeutiche e valutare il rischio di ricorrenza familiare. Condizioni come i disordini da disfunzione del surfattante, le immunodeficienze primitive e la displasia alveolo-capillare sono esempi in cui la diagnosi genetica può cambiare radicalmente l'approccio clinico.

Un vantaggio rilevante dell'identificazione precoce di una mutazione genetica causale è la possibilità di evitare procedure diagnostiche invasive come la biopsia polmonare. Da quando sono state pubblicate le linee guida ATS/ERS nel 2013, la conoscenza delle basi genetiche delle chILD si è notevolmente ampliata, portando alla scoperta di nuovi geni monogenici coinvolti. Questo ha favorito lo sviluppo di pannelli genetici mirati sempre più completi e clinicamente disponibili. In parallelo, il sequenziamento dell'esoma clinico si è evoluto, diventando più rapido, accessibile ed economicamente sostenibile ²¹.

Broncoscopia

La broncoscopia con BAL è una procedura ampiamente utilizzata nella valutazione delle DLD in età pediatrica, grazie alla sua relativa sicurezza, alla facilità di esecuzione e alla diffusione della tecnica. Consente di esplorare direttamente le vie aeree e di raccogliere materiale dalle zone alveolari, offrendo informazioni utili sia per l'analisi cellulare che microbiologica.

Tuttavia, è importante sottolineare che la composizione cellulare ottenuta dal BAL non corrisponde in modo preciso a quella dello spazio interstiziale, limitando la capacità del test di identificare con esattezza il tipo specifico di interstiziopatia, monitorarne la progressione o guidare il trattamento.

In alcuni casi specifici, il BAL ha mostrato potenziale diagnostico. È stato ad esempio osservato un aumento della proteina precursore del surfattante (pro-SP-C) nei lavaggi di pazienti con mutazioni del gene *SFTPC*. Il principale valore del BAL nella pratica clinica rimane quello microbiologico: consente di escludere infezioni concomitanti che possono mimare o complicare un quadro di chILD.

Dal punto di vista citologico, il BAL può contribuire a escludere diagnosi alternative come la proteinosi alveolare polmonare, l'emorragia alveolare, l'aspirazione cronica, la sarcoidosi, le malattie da accumulo come la Niemann-Pick, o patologie rare come l'istiocitosi polmonare. In caso di sospetta aspirazione, la

colorazione lipidica dei macrofagi alveolari può fornire un'indicazione, anche se la sensibilità e la specificità di questo test restano controverse.

Indicazioni alla biopsia polmonare

La decisione di eseguire una biopsia polmonare nei pazienti con chILD è ancora oggetto di discussione. La biopsia chirurgica rimane indicata nei casi in cui le indagini non invasive non portino a una diagnosi conclusiva e in presenza di un quadro clinico grave, progressivo o atipico ²². In linea generale, la biopsia polmonare viene ritenuta giustificata solo se i risultati influenzeranno concretamente le decisioni terapeutiche. In presenza di *pattern* radiologici suggestivi e fenotipi stabili, la biopsia può essere evitata ¹¹.

Cenni di trattamento

Il trattamento delle chILD consiste in terapia di supporto e in interventi farmacologici personalizzati in base alla tipologia ed è il frutto di un approccio empirico vista la scarsità di studi specifici in età pediatrica. La terapia di supporto consiste nella limitazione all'esposizione al fumo di sigaretta e ad altri irritanti inalati, nel supporto nutrizionale e nel supporto di ossigenoterapia in caso di ipossiemia, nell'uso di broncodilatatori in caso di reversibilità ai test funzionali e nel trattamento aggressivo delle infezioni intercorrenti. L'altro approccio terapeutico di supporto è rappresentato dall'immunoprofilassi attiva e passiva ².

Per alcune forme di chILD è necessario intervenire sui fattori modificabili e/o sono disponibili trattamenti specifici. Alcuni esempi includono la gestione della disfunzione della deglutizione e/o del reflusso nei pazienti con aspirazione cronica, l'evitamento dell'antigene responsabile nella polmonite da ipersensibilità, il lavaggio broncoalveolare nei pazienti affetti da proteinosi alveolare polmonare, l'uso del GM-CSF nella proteinosi alveolare polmonare acquisita, l'uso degli inibitori della Janus chinasi (JAK) nelle STING1 e l'uso di anti-TNF (Abatacept) nelle forme associate a carenza di CTLA4 ²³⁻²⁵ (Tab. II). Per tutte le altre forme, la terapia si basa sull'uso di glucocorticoidi, farmaci immunomodulanti e immunosoppressori e in casi selezionati si deve ricorrere al trapianto polmonare.

Glucocorticoidi

I glucocorticoidi svolgono un ruolo nel trattamento in alcuni sottotipi di chILD (meno della metà circa), in cui si ritiene che l'infiammazione e la proliferazione cellulare inappropriata svolgano un ruolo importante nella patogenesi. Le condizioni che sembrerebbero rispondere sono quelle legate a connettivopatie, le polmoniti da ipersensibilità, la polmonite interstiziale linfoide, la bronchiolite obliterante, la polmonite eosinofila, la sarcoidosi e la capillarite (che spesso è associata a una malattia del tessuto connettivo sottostante come altre malattie autoimmuni, ma può presentarsi come un'entità isolata

Tabella II. Trattamenti di supporto e specifici nelle chILD.

Categoria	Descrizione
Terapia di supporto	• Evitare esposizione a fumo/irritanti inalati • Supporto nutrizionale • Ossigenoterapia (in caso di ipossiemia) • Broncodilatatori (se indicati dai test funzionali) • Trattamento aggressivo infezioni • Immunoprofilassi attiva e passiva
Trattamenti specifici (alcuni sottotipi)	• Gestione disfunzione deglutizione/reflusso (aspirazione cronica) • Evitamento dell'antigene (polmonite da ipersensibilità) • Lavaggio broncoalveolare (proteinosi alveolare) • GM-CSF (proteinosi alveolare acquisita) • Inibitori JAK (STING1) • Anti-TNF/Abatacept (carenza di CTLA4)

apparentemente idiopatica). Le condizioni per le quali non vi sono prove sufficienti per determinare se i glucocorticoidi siano di beneficio o meno, o se i potenziali benefici superino le tossicità note, includono i disturbi da disfunzione del surfactante, la glicogenosi interstiziale polmonare e la bronchiolite obliterante post-infettiva. Nel caso dei disturbi da disfunzione del surfactante, i dati disponibili sono limitati e non esiste un'efficacia dimostrata dei glucocorticoidi. Nella glicogenosi, possono essere utili nella forma diffusa, non per effetto antinfiammatorio, ma per la loro azione antiproliferativa, dato che le lesioni mesenchimali mostrano elevata attività proliferativa. Non esistono studi controllati, ma si raccomanda un uso limitato ai primi mesi di vita, poiché la polmonite interstiziale da glicogenosi non è rilevabile dopo i 6-8 mesi. L'impiego dei glucocorticoidi deve essere valutato con cautela per i possibili effetti negativi su sviluppo polmonare e neurologico ².

Nella bronchiolite obliterante postinfettiva i glucocorticoidi sono spesso utilizzati nelle fasi precoci di questa malattia in presenza di infiammazione attiva ma, una volta instaurato il rimodellamento delle vie aeree, è probabile che l'uso dei glucocorticoidi abbia scarsi benefici in questa popolazione.

D'altro canto ci sono condizioni, senza infiammazione sostanziale, nelle quali i glucocorticoidi non sono utili come nella iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia (NEHI), nella displasia alveolo-capillare con o senza disallineamento delle vene polmonari e infine nella ipoplasia polmonare ².

La durata della terapia con i glucocorticoidi va prolungata per 3-6 mesi controllandone gli effetti collaterali e utilizzando la dose minima efficace. In alcuni casi si può decidere di usare metilprednisolone per via endovenosa al dosaggio di 10-30 mg/kg/die (massimo 1 gr) per 3 giorni consecutivi e può essere ugualmente o più efficace con minor effetti collaterali; nel caso in cui si optasse per l'uso orale il dosaggio di prednisone (o di equivalenti) è di circa 1-2 mg/kg/die. Non esistono prove del beneficio di un corticosteroide rispetto a un altro,

ma la pratica comune è quella dell'uso del metilprednisolone pulsato in condizioni acute o in fase di deterioramento e il prednisolone orale per l'uso cronico ⁶. Nel caso di patologie reumatologiche, la terapia va condivisa con colleghi esperti e il cortisone va mantenuto fino al controllo di malattia con altri agenti immunomodulatori ².

Altri farmaci

Se i glucocorticoidi falliscono o causano effetti collaterali importanti, si possono considerare altri immunosoppressori, anche se la loro efficacia non è ben definita. Questi farmaci possono aiutare a ridurre gradualmente la dose di corticosteroidi. La scelta dipende dalla gravità della malattia, dalla sua progressione, dalla prognosi, da eventuali comorbidità e dalle preferenze familiari.

L'idrossiclorochina (fino a 6 mg/kg/die), immunosoppressore che inibisce la funzione dei linfociti-T è considerata in alcuni casi specifici, come nella polmonite interstiziale desquamativa, nella polmonite interstiziale linfocitaria, nella polmonite interstiziale aspecifica, nelle sindromi emorragiche polmonari/capillari e nei disturbi da disfunzione del surfactante come SFTPC e ABCA3 ⁶. L'azitromicina con effetto antimicrobico, antinfiammatorio e immunomodulatore, ha minori effetti collaterali rispetto all'idrossiclorochina. È stata utile in alcuni casi (es. mutazione ABCA3, panbronchiolite diffusa), ma spesso è usata in combinazione con altri farmaci, rendendo difficile isolare il suo effetto.

Nintedanib, agente antifibrotico inibente i fattori di crescita (es. di derivazione piastrinica, fibroblasti e recettori dell'endotelio vascolare) usato nella popolazione adulta, è stato testato in un *trial* su 39 bambini per 24 settimane, mostrando un buon profilo di sicurezza, ma un miglioramento non significativo della FVC. Ad oggi, non è ancora approvato dalla FDA per uso pediatrico e sono in corso studi per ottenere più dati per valutarne l'efficacia.

In forme gravi e infiammatorie di chILD, associate a malattie del tessuto connettivo o capillariti, si sono usati immunomodulanti alternativi come: ciclofosfa-

mide, micofenolato mofetile, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, rituximab e immunoglobuline per via endovenosa ad alto dosaggio.

Le cellule stromali mesenchimali sono state proposte come una potenziale terapia per le loro proprietà rigenerative, anti-fibrotiche e immunomodulanti. Sebbene promettenti, queste terapie sono ancora in fase di studio e richiedono ulteriori ricerche per valutarne l'efficacia e la sicurezza nei bambini ²⁶.

Trapianto polmonare

Il trapianto di polmone rappresenta un'opzione terapeutica per i bambini affetti da forme gravi e progressive di chILD non responsivi alla terapia medica.

Il tasso di sopravvivenza post-trapianto nei bambini con chILD è simile a quello osservato nei trapianti polmonari pediatrici per altre indicazioni, con una sopravvivenza a cinque anni di circa il 50%. Tuttavia, la mortalità per bronchiolite obliterante è più elevata nei bambini sottoposti a trapianto cuore-polmone rispetto agli adulti (38% contro 17%).

Il trapianto polmonare rappresenta l'unica opzione terapeutica efficace per alcune malattie altamente letali, come la carenza di proteina surfattante B, alcune mutazioni nulle del gene *ABCA3*, la displasia alveolo-capillare e la fibroelastosi pleuropolmonare (ad esempio, quella insorta dopo chemioterapia), nonché per i pazienti con malattia polmonare progressiva associata a mutazioni del gene *FLNA* ²⁷.

È fondamentale che tali condizioni vengano diagnosticate il prima possibile dopo la nascita (o all'esordio della malattia, nel caso della fibroelastosi pleuropol-

monare), al fine di offrire tempestivamente la possibilità di accesso al trapianto.

Ad oggi, non sono stati segnalati casi di recidiva della chILD primaria nei polmoni trapiantati nei bambini.

Conclusioni e considerazioni future

Le terapie emergenti per le chILD si stanno concentrando su cellule mesenchimali, farmaci antifibrotici e approcci di medicina di precisione come la terapia genica. Sono già stati sviluppati modelli sperimentali di terapia genica per la proteinosi alveolare ereditaria causata da mutazioni del gene *CSF2RA*, utilizzando vettori lentivirali, e per la forma autoimmune della stessa malattia, che rappresenta circa il 90% dei casi e si caratterizza per la presenza di autoanticorpi contro il GM-CSF. In quest'ultimo caso, è stato impiegato un modello murino *knockout* trattato con cDNA di GM-CSF trasferito tramite vettori lentivirali.

Anche i disturbi del surfattante, in particolare il deficit di proteina B, si configurano come possibili candidati per una correzione genica, tramite il trasferimento di cDNA mediato da vettori, l'uso di oligonucleotidi antisense – come nel caso di farmaci già noti quali eteplirsen e nusinersen – o l'impiego di cellule staminali pluripotenti indotte.

Questi sviluppi, insieme al costante miglioramento delle tecniche diagnostiche e alla crescente rete di collaborazioni internazionali, alimentano la speranza di ottenere una gestione più efficace e migliori risultati clinici per i bambini affetti da queste patologie complesse.

Box di orientamento

• Cosa sapevamo prima

Le chILD sono patologie rare e complesse. L'approccio diagnostico per le chILD si fonda su una combinazione di valutazione clinica, imaging, test funzionali, analisi genetiche e, in alcuni casi, biopsia polmonare. Il trattamento delle chILD comprende una terapia di supporto e interventi farmacologici personalizzati, ma ancora oggi sono pochi gli studi specifici in età pediatrica. La terapia di supporto include la limitazione dell'esposizione a irritanti, un adeguato supporto nutrizionale, ossigenoterapia, e il trattamento precoce delle infezioni intercorrenti. In alcuni casi, sono necessari trattamenti specifici.

• Cosa sappiamo adesso

Negli ultimi anni le terapie emergenti per le chILD si stanno concentrando su cellule mesenchimali, farmaci antifibrotici e approcci di medicina di precisione come la terapia genica. Sono già stati sviluppati modelli sperimentali di terapia genica per la proteinosi alveolare ereditaria causata da mutazioni del gene *CSF2RA*, utilizzando vettori lentivirali, e per la forma autoimmune della stessa malattia.

Anche i disturbi del surfattante si configurano come possibili candidati per una correzione genica, tramite il trasferimento di cDNA mediato da vettori, l'uso di oligonucleotidi antisense – come nel caso di farmaci già noti quali eteplirsen e nusinersen – o l'impiego di cellule staminali pluripotenti indotte.

• Quali ricadute sulla pratica clinica

Gli attesi sviluppi terapeutici, insieme al costante miglioramento delle tecniche diagnostiche e alla crescente rete di collaborazioni internazionali, sono la via per arrivare a una gestione più efficace e una miglior prognosi per i bambini affetti da chILD.

Bibliografia

1. Fiorino EK, Fishman MP. Approach to the patient with childhood interstitial and diffuse lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2024;59:2267-2275.
- **Linee guida americane con l'indicazione ai criteri diagnostici specifici per la sindrome chILD.**
2. 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.
3. Fan LL, Dishop MK, Galambos C, et al.; Children's Interstitial and Diffuse Lung Disease Research Network (chILDRN). Diffuse lung disease in biopsied children 2 to 18 years of age. Application of the chILD Classification Scheme. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1498-1505.
4. Saddi V, Beggs S, Bennetts B, et al. Childhood interstitial lung diseases in immunocompetent children in Australia and New Zealand: a decade's experience. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:133.
5. Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:23-29.
6. Cunningham S, Jaffe A, Young LR. Children's interstitial and diffuse lung disease. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:568-577.
7. Nevel RJ, Deutsch GH, Craven D, et al.; chILD Registry Collaborative. The US national registry for childhood interstitial and diffuse lung disease: report of study design and initial enrollment cohort. *Pediatr Pulmonol* 2024;59:2236-2246.
8. Clement A.; ERS Task Force. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J* 2004.
9. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al.; 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.
10. Schapiro AH, Baker ML, Rattan MS, et al. Childhood interstitial lung disease more prevalent in infancy: a practical review. *Pediatr Radiol* 2022;52:2267-2277.
- **Riassunto delle caratteristiche cliniche, istopatologiche e della tomografia computerizzata delle chILD più prevalenti nell'infanzia.**
11. 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.
- **Proposta per il corretto approccio alle chILD, a partire dal momento in cui si sospetta la condizione fino alla definizione della diagnosi, utilizzando percorsi dipendenti dalla condizione clinica e dal grado di malattia del bambino.**
12. Spagnolo P, Bush A. Interstitial lung disease in children younger than 2 years. *Pediatrics* 2016;137:E20152725.
13. Hime NJ, Zuryski Y, Fitzgerald D, et al. Childhood interstitial lung disease: a systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:1383-1392.
14. Brody AS, Guillerman RP, Hay TC, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:238-244.
15. Berteloot L, Taam RA, Emond-Gonsard S, et al. Primary pulmonary alveolar proteinosis: computed tomography features at diagnosis. *Pediatr Radiol* 2014;44:795-802.
16. Spielberg DR, Weinman J, DeBoer EM. Advancements in imaging in ChILD. *Pediatr Pulmonol* 2024;59:2276-2285.
17. Colom AJ, Teper AM. Post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:212-219.
18. DeBoer EM, Liptzin DR, Humphries SM, et al. Ground glass and fibrotic change in children with surfactant protein C dysfunction mutations. *Pediatr Pulmonol* 2021;56:2223-2231.
19. Liptzin DR, Hawkins SMM, Wagner BD, et al. Sleeping chILD: neuroendocrine cell hyperplasia of infancy and polysomnography. *Pediatr Pulmonol* 2018;53:917-920.
20. Geiger R, Strasak A, Trembl B, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150:395-399, 399.e1-2.
21. Hamvas A, Chaudhari BP, Noguee LM. Genetic testing for diffuse lung diseases in children. *Pediatr Pulmonol* 2024;59:2286-2297.
22. 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.
23. Wobma H, Perkins R, Bartnikas L, et al. Genetic diagnosis of immune dysregulation can lead to targeted therapy for interstitial lung disease: a case series and single center approach. *Pediatr Pulmonol* 2022;57:1577-1587.
24. de Blic J. Pulmonary alveolar proteinosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:316-322.
25. Lo B, Zhang K, Lu W, et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science* 2015;349:436-440.
26. Pelizzo G, Silvestro S, Avanzini MA, et al. Mesenchymal stromal cells for the treatment of interstitial lung disease in children: a look from pediatric and pediatric surgeon viewpoints. *Cells* 2021;10:3270.
27. Rama JA, Fan LL, Faro A, et al. Lung transplantation for childhood diffuse lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:490-496.

Corrispondenza

Nicola Ullmann

UOC di Pneumologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, piazza Sant'Onofrio 4, 00165 Roma. E-mail: nicola.ullmann@opbg.net