

# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

## CONGRESSO SIMRI 2015

Il polmone nelle malattie sistemiche  
Il bambino con patologia respiratoria cronica:  
il ruolo dell'infermiera

Ventilazione Non Invasiva a lungo termine in Pediatria

Apnee ostruttive del sonno

Un caso di apparente asma resistente alla terapia

Premi SIMRI 2015



# INDICE

## Editoriale

---

### *View point*

Luigi Terracciano

3

## Il polmone nelle malattie sistemiche

---

### *Lung involvement in systemic diseases*

Sacco Oliviero, Volpi Stefano, Panigada Serena

4

## Il bambino con patologia respiratoria cronica: il ruolo dell'infermiera

---

### *Child with chronic respiratory disease: role of the Nurse*

Marisa Sacco, Natascia Annaloro, Paola Barbierato, Emilia Rufini, N. Scavino, S. Soldini D. Tangolo, C. Tinari, Elisabetta Bignamini

9

## Ventilazione Non Invasiva a lungo termine in Pediatria

---

### *Pediatric long term Non Invasive Ventilation*

Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Francesca Petreschi, M. Giovanna Paglietti, Serena Soldini Renato Cutrera

14

## Apnee ostruttive del sonno

---

### *Obstructive sleep apnea*

Maria Pia Villa, Melania Evangelisti, Ottavio Vitelli

21

## Un caso di apparente asma resistente alla terapia

---

### *A case of apparent treatment-resistant asthma*

Nicola Ullmann, Monica Malamisura, Francesca Petreschi, Sergio Bottero, Paolo Tomà, Alessandro Inserra, Paola Francalanci, Anna Maria Zicari, Renato Cutrera

28

## Premi SIMRI 2015

---

*SIMRI awards 2015*

33

# Pneumologia Pediatria

Volume 15, n. 60 - dicembre 2015

## Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

## Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

## 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 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di febbraio 2016

# Il polmone nelle malattie sistemiche

Lung involvement in systemic diseases

---

Oliviero Sacco<sup>1</sup>, Stefano Volpi<sup>2</sup>, Serena Panigada<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UOC Pneumologia Allergologia e Fibrosi Cistica, Istituto G. Gaslini, Genova.

<sup>2</sup>UOC Pediatria II, Istituto G. Gaslini, Genova.

<sup>3</sup>UOC Pronto Soccorso e Medicina D'Urgenza Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova.

Corrispondenza: Oliviero Sacco email: olivierosacco@gaslini.org

**Riassunto** Il coinvolgimento polmonare nelle malattie sistemiche è molto comune nelle collagenopatie o connettiviti, gruppo eterogeneo di malattie infiammatorie croniche su base immunologica, coinvolgenti meccanismi di autoimmunità. Vi sono inoltre anche altre malattie, come le interferonopatie, descritte recentemente, e la proteinosi alveolare secondaria a malattie ematologiche, che presentano un coinvolgimento del parenchima polmonare.

**Parole chiave:** connettiviti, Sclerodermia sistemica, Interferonopatie, Proteinosi polmonare alveolare, Fibrosi polmonare, Stimolatore del gene IFN di tipo I, vasculopatia ad esordio infantile associata a stimolatore del gene IFN di tipo I.

**Key words:** connective tissue disease, Systemic scleroderma, Interferonopathies, Pulmonary alveolar proteinosis, Pulmonary fibrosis, Stimulator of Type I IFN gene, STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy.

---

## LE CONNETTIVITI

Le connettiviti, pur essendo malattie molto eterogenee, mostrano alcune caratteristiche cliniche comuni, in quanto facilmente inducono infiammazione immunomediata, anche con meccanismi autoimmunitari, del tessuto connettivo in genere, nonché delle membrane sierose e dei vasi sanguigni dei vari organi. Il coinvolgimento polmonare rispecchia i differenti meccanismi eziopatologici in atto nella collagenopatia di base: vasculite, reazioni granulomatosi, infiammazione e fibrosi interstiziale. Poiché il polmone presenta un'abbondante letto vascolare ed una grande quantità di tessuto connettivo, è un organo bersaglio facilmente coinvolto in queste malattie.

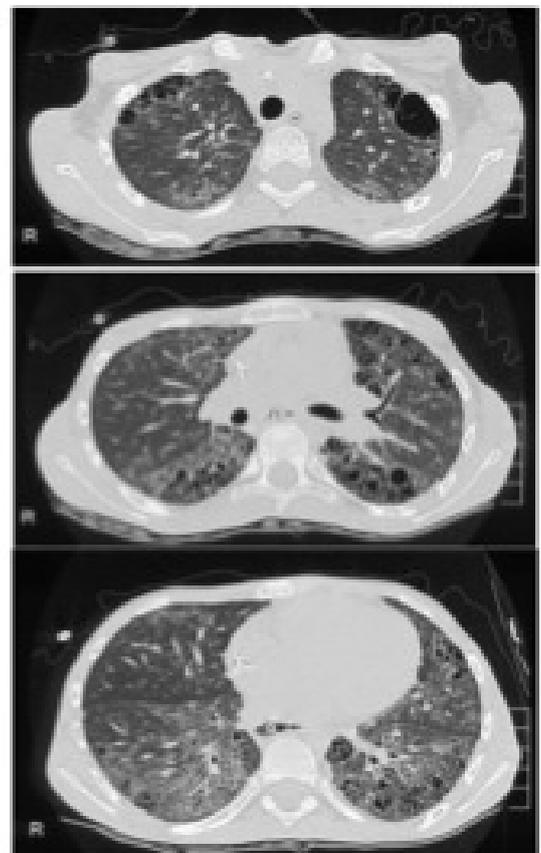
La frequenza del coinvolgimento polmonare varia in base a tipo di connettivite e criteri clinici, fisiopatologici o radiologici che vengono impiegati nel diagnosticare le alterazioni polmonari. I test di funzionalità polmonare sono molto sensibili nel determinare il coinvolgimento polmonare, che già nelle fasi precoci induce alterazioni di tipo restrittivo. La TC ad alta risoluzione è anche più sensibile della spirometria nel determinare il coinvolgimento del parenchima polmonare, anche se chiaramente non può essere eseguita con la stessa frequenza con cui si può eseguire una spirometria di controllo. Alla TC del torace, le alterazioni più comunemente riscontrate sono l'ispessimento dell'interstizio fino a bande dense parenchimali, la comparsa di opacità a vetro smerigliato (*groundglass*) o a favo d'ape (*honeycomb*), alterazioni bronchiectasiche da trazione da parte del parenchima limitrofo fibrotico ed aree di intrappolamento d'aria o "air trapping" (1,2). Le connettiviti che più facilmente sono accompagnate da coinvolgimento polmonare sono la sclerodermia sistemica, il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), la dermatomiosite e la granulomatosi di Wegener (3). I quadri anatomopatologici tipici del coinvolgimento polmonare nelle connettiviti dimostrano il simultaneo interessamento delle diverse strutture anatomiche del polmone, con la presenza nello stesso campione biotico di lesioni acute, subacute o croniche, il che dimostra come il danno tissutale sia un processo in divenire che istologicamente presenta caratteristiche senza una particolare specificità, indistinguibile dalla polmonite interstiziale idiopatica. Lo stato iniziale si pensa sia comunque rappresentato da una fase infiammatoria, che poi lentamente evolve in una fase più tardiva in cui l'infiammazione genera reazione fibrotizzante, che ne rappresenta l'evoluzione e la fase finale. Mentre la reazione infiammatoria può ancora essere abbastanza facilmente aggredita

con i farmaci antiinfiammatori ed immunosoppressori disponibili, quando poi la lesione evolve nella seguente reazione fibrotizzante, la gamma dei farmaci a nostra disposizione diventa molto ristretta e di efficacia molto minore e non abbiamo in realtà a disposizione alcun farmaco che riesca veramente a bloccare la progressione da infiammazione a fibrosi, fase che viene interpretata come un punto di non ritorno (4).

Queste considerazioni possono aiutare a capire come, tra le connettiviti, quella che dà maggior coinvolgimento polmonare sia la scleroderma sistemica, che inizia generalmente con il fenomeno di *Raynaud* (atrofia della cute delle mani e del viso), ma la cui prognosi finale dipende essenzialmente dall'estensione e dalla gravità del coinvolgimento viscerale/polmonare, dove induce alterazioni essenzialmente fibrotiche (figura 1).

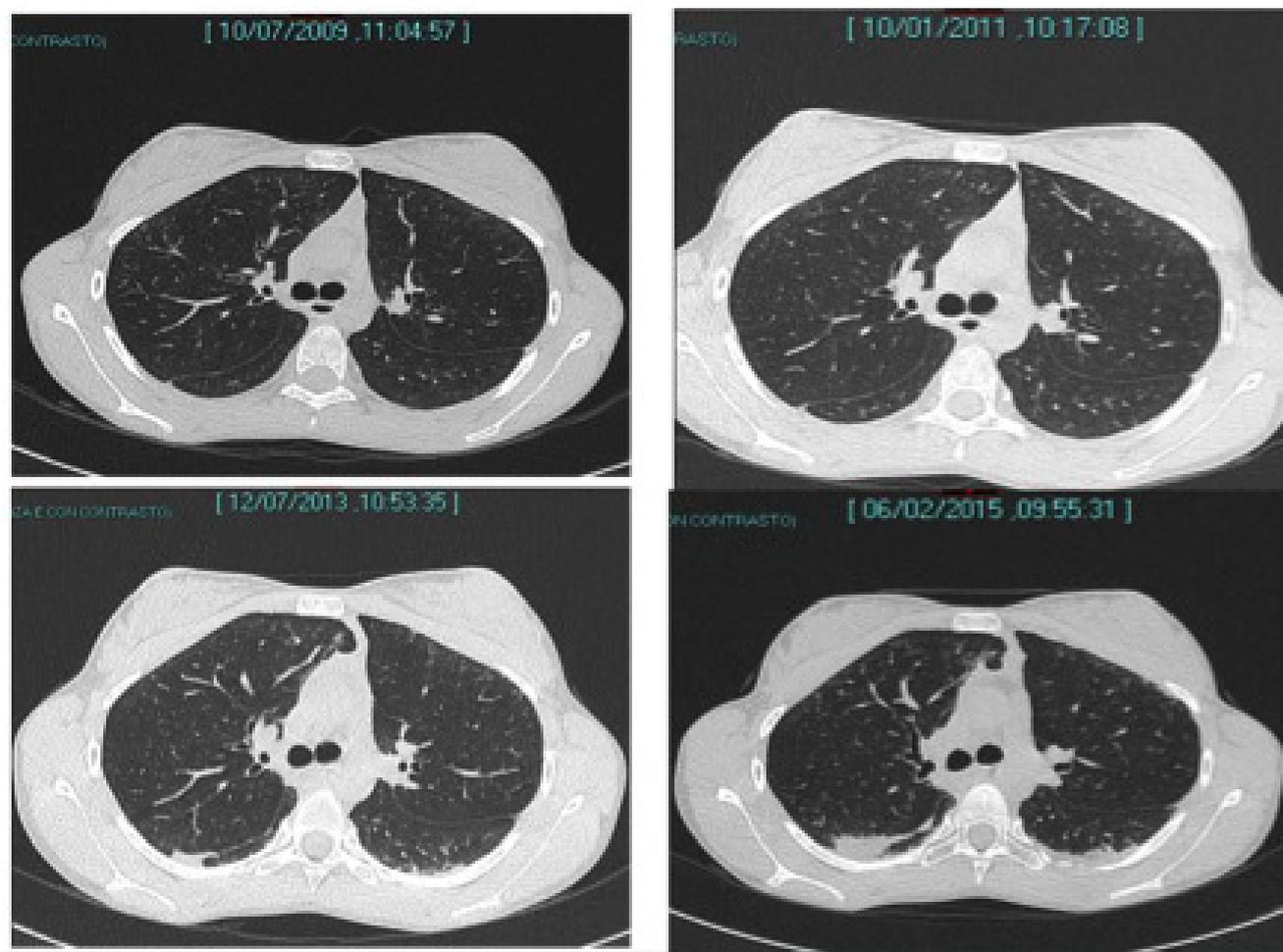
Il coinvolgimento polmonare è praticamente sempre presente nel decorso clinico della malattia e si pensa sia indotto da un iniziale danno all'endotelio del piccolo circolo ed all'epitelio

**Fig. 1.** Esteso coinvolgimento del parenchima polmonare in una paziente di 19 anni con scleroderma sistemica e grave deficit funzionale di tipo restrittivo.



del parenchima, che progredisce in maniera subdola e conduce rapidamente alla fibrosi delle strutture coinvolte, senza quasi determinare uno stadio infiammatorio intermedio. La scarsa presenza di una fase infiammatoria intermedia rende quindi poco trattabile il coinvolgimento polmonare nella scleroderma sistemica. Nel trattamento di questa malattia sono stati impiegati vari farmaci, con meccanismi d'azione molto diversi, come il Rituximab (anticorpo monoclonale anti-linfociti B, che si lega al recettore CD<sub>20</sub>), il Bosentan (antagonista del recettore dell'endotelina-1), l'Imatinib (inibitore della tirosina chinasi) ed il perfenidione, con un effetto diretto antiinfiammatorio ed anti fibrotico (5). Nel complesso questi diversi farmaci o non hanno dimostrato efficacia significativa o riescono tutt'al più a rallentare il graduale peggioramento della funzione polmonare (figura 2).

**Fig. 2.** Scleroderma sistemica. Graduale coinvolgimento polmonare in una paziente di 20 anni pluritrattata con varie terapie antiinfiammatorie. Il risultato terapeutico è da considerarsi buono, anche se vi è una lenta progressione verso la fibrosi.

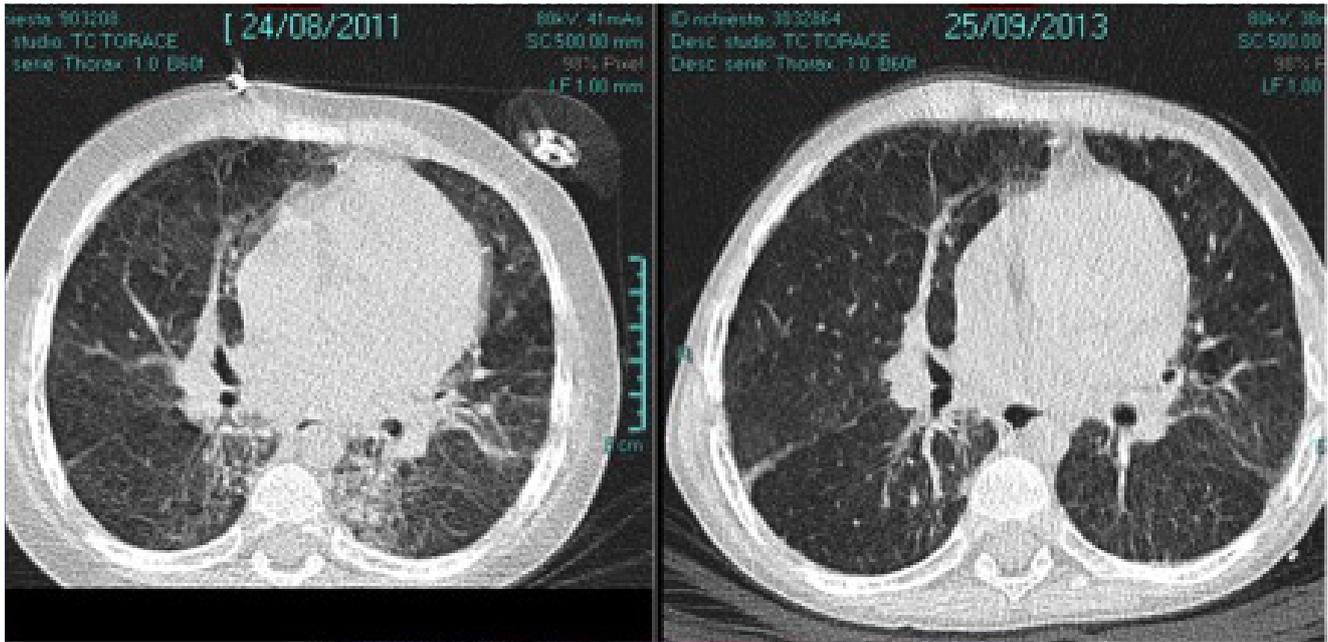


## LE INTERFERONOPATIE

Gli interferoni sono molecole secretorie che rappresentano una delle prime difese cellulari contro i patogeni e che vengono suddivise in tre classi (I, II, e III), di cui la prima è particolarmente importante nella risposta difensiva contro le infezioni virali. Nel 2011 per la prima volta si è proposto che diverse malattie, tra cui la sindrome di Aicardi-Goutières, che presenta una grave e progressiva encefalopatia simile a quella che si può avere nelle infezioni congenite del SNC, nonché forme familiari di LES, avessero in comune una causa genetica unificante, ovvero la mancata regolazione della produzione degli IFN di classe I, con loro conseguente iperproduzione/*up regulation* (6). Negli anni seguenti si è poi scoperto come anche altre malattie genetiche siano correlate ad una *up regulation* della produzione degli IFN. Tra queste va citata, per le sue implicazioni a livello polmonare, la SAVI, acronimo che deriva da *Stimulator of Type I IFN Gene (STING)-Associated Vasculopathy with onset in Infancy* (7, 8). Mutazioni che attivano, in maniera diretta o indiretta, i geni STING, coinvolti nella cascata di attivazione dell'IFN, causano una iperproduzione di base di IFN-I beta anche in assenza di *triggers* infiammatori. Si instaura quindi una condizione clinica che simula uno stato di infiammazione cronica anche in assenza di ogni agente patogeno ed il paziente può presentare episodi febbrili, malessere generalizzato, anemia cronica, ritardo di crescita, lesioni necrotiche a livello cutaneo, nonché coinvolgimento polmonare caratterizzato da un'interstiziopatia diffusa fino alla comparsa di insufficienza respiratoria con O<sub>2</sub>-dipendenza. Le lesioni cutanee, talvolta con coinvolgimento anche delle mucose, sono generalmente localizzate al viso ed alle estremità ed all'esame bioptico presentano diffusa infiltrazione infiammatoria, per lo più neutrofila, delle pareti capillari, che può condurre anche

alla formazione di microtrombi. Il coinvolgimento polmonare inizia in maniera subdola, con interessamento dell'interstizio che poi nel lungo periodo conduce ad evoluzione fibrotizzante. Le biopsie polmonari dimostrano infiltrati sparsi a prevalenza linfocitaria e clinicamente il paziente presenta tosse ricorrente, tachipnea ed anche comparsa di ossigeno-dipendenza. La radiografia standard del torace mostra un modico ispessimento dell'interstizio e spesso anche iperinsufflazione. La TC spesso mostra quadri che variano dall'ispessimento diffuso dell'interstizio alle lesioni a vetro smerigliato o alla presenza di bronchiectasie (figura 3).

**Fig. 3.** TC torace di una paziente di 6 anni affetta da Stimulator of Type I IFN Gene (STING)-Associated Vasculopathy with onset in Infancy, prima e dopo due anni di terapia steroidea giornaliera a basso dosaggio. L'interstiziopatia mostra netto miglioramento, cui si associa clinicamente la scomparsa di necessità di ossigenoterapia.



Da quanto finora esposto si evince che in ogni paziente che presenti una patologia interstiziale polmonare nel contesto di uno stato di infiammazione sistemica tipo LES bisogna porre in diagnosi differenziale anche le interferonopatie. Nelle interferonopatie di tipo I, ovvero che interessano l'iperproduzione dell'IFN I, la diagnosi si pone dimostrando, tramite l'esame *Blood Interferon Signature*, l'iperattivazione di una costellazione di geni la cui espressione è stimolata appunto dall'IFN I (9). Poiché la SAVI è una malattia di recente descrizione, al momento non vi sono schemi terapeutici consolidati. I pazienti finora descritti sono stati trattati o con alte dosi di metilprednisolone endovena o con prednisone per os, nonché mediante somministrazione endovena di immunoglobuline durante le fasi acute. Vi sono solo casi aneddotici in cui sono state impiegate altre terapie, come il metotrexate, il mycofenolato, farmaci antimalarici, nonché farmaci biologici come gli l'infliximab ed il rituximab. Alla luce dei meccanismi eziopatogenetici responsabili della SAVI e mutuando l'esperienza da altre interferonopatie in cui si sono avuti risultati incoraggianti con l'uso degli inibitori delle Janus Kinasi (JAK), sono in corso studi clinici che coinvolgono questi inibitori. Le JAK sono una famiglia di tirosin-kinasi coinvolte nella trasduzione dei segnali intracellulari mediati dalle citochine attraverso la via JAK-STAT. Alcuni pazienti trattati finora con i JAK1/2-inibitori hanno presentato una discreta risposta terapeutica, con miglioramento clinico e riduzione della dose di terapia steroidea (10).

### LA PROTEINOSI POLMONARE ALVEOLARE (PAP)

La PAP è una malattia rara caratterizzata da accumulo di surfactante in eccesso negli spazi alveolari per deficitaria *clearance* da parte dei macrofagi, con conseguente dispnea ingravescente.

te ed insufficienza respiratoria. Pertanto, negli alveoli si accumulano proteine del surfactante in eccesso, con una conseguente diminuzione degli scambi alveolo-capillari. In questi pazienti la TC del torace dimostra diffuse lesioni tipo *ground-glass* ed ispessimento dei setti interlobulari. Le biopsie polmonari mostrano un'architettura alveolo-capillare conservata e gli spazi alveolari ripieni di materiale amorfo eosinofilo PAS-positivo.

Si riconoscono tre forme di PAP:

**Congenita.** Forma più rara, in cui la mutazione dei geni che codificano per il recettore del *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) determina la perdita di funzione regolatoria mediata da questa citochina sulla *clearance* macrofagica del surfactante.

**Primaria.** Forma più comune (90% dei casi), che riconosce un'etiologia autoimmune per la presenza di anticorpi anti GM-CSF, con conseguente degradazione della citochina e quindi assente attività modulatoria sui macrofagi alveolari.

**Secondaria.** Si associa generalmente a tumori, soprattutto di derivazione ematologica, o a massicce terapie immunosoppressive in pazienti sottoposti a trapianto di organi o di cellule staminali ematopoietiche.

Si ipotizza che la PAP secondaria, che si associa nella maggior parte dei casi alla sindrome mielodisplastica ed alla leucemia mieloide cronica, si verifichi per disfunzione dei macrofagi alveolari (11). Comunque, tale condizione spesso è transitoria e si risolve con la remissione della malattia ematologica di base ottenuta mediante trattamenti chemioterapici o trapianto di midollo, a seguito della ricostituzione di un normale e normofunzionante pool di macrofagi alveolari.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, et al. *Thoracic manifestations of collagen vascular diseases*. Radiographics 2012; 32: 33-50.
- (2) Jokerst C, Purdy H, Bhalla S. *An overview of collagen vascular disease-associated interstitial lung disease*. SeminRoentgenol 2015; 50: 31-39.
- (3) Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, et al. *Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement*. EurRespir J 2009; 33: 882-96.
- (4) Chartrand S, Fischer A. *Management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease*. Rheum Dis Clin North Am 2015; 41: 279-294.
- (5) Denton CP. *Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis*. Clin Med (Lond) 2015; 15: S58-S63.
- (6) Crow YJ. *Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity*. Ann NY Acad Sci 2011; 123: 91-8.
- (7) Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. *Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome*. N Engl J Med 2014; 371: 507-518.
- (8) Ahn J, Barber GN. *Self-DNA, STING-dependent signaling and the origins of autoinflammatory disease*. Curr Opin Immunol 2014; 31: 121-126.
- (9) Jeremiah N, Neven B, Gentili M, et al. *Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations*. J Clin Invest 2014; 124: 5516-5520.
- (10) Fremont ML, Bessis D, Jeziorski, et al. *Efficacy of JAK1/2 inhibition in two children with inherited STING-activating mutation*. Abstract at PReS YIM congress 2015.
- (11) Chaulagain CP, Pilichowska M, Brinckerhoff L, et al. *Secondary pulmonary alveolar proteinosis in hematologic malignancies*. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2014; 7: 127-235.