

# Il coinvolgimento del polmone nelle malattie sistemiche

Salvatore Michele Carnazzo<sup>1\*</sup>, Desirée Balconara<sup>1</sup>, Laura Sciuto<sup>1</sup>, Maria Papale<sup>1</sup>, Sara Manti<sup>2</sup>, Giuseppe Fabio Parisi<sup>1&</sup>, Salvatore Leonardi<sup>1&</sup>

<sup>1</sup>UOC Broncopneumologia Pediatrica, AOU Policlinico – Catania, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania

<sup>2</sup>Università degli studi di Messina, “G. Martino” Ospedale, Messina

\*primo autore; &autore senior

**Corrispondenza:** Salvatore Michele Carnazzo **e-mail:** salvo.carnazzo@hotmail.it

## INTRODUZIONE

Galeno, padre della medicina occidentale, individuò come organi nobili il cervello, il cuore e il fegato, relegando il polmone a un ruolo marginale. Di contro le attuali evidenze dimostrano che il polmone rappresenta un organo frequentemente interessato da malattie sistemiche in età pediatrica. Recenti stime della World Health Organization (WHO) suggeriscono come le più frequenti malattie sistemiche con riverbero sul sistema respiratorio siano rappresentate dall'obesità infantile e dalle malattie neuromuscolari, seguite dalla fibrosi cistica (FC) e dalle malattie del tessuto connettivo. Meno frequente risulta il coinvolgimento polmonare nelle immunodeficienze primarie e nelle malattie neoplastiche, spesso come effetto secondario del trattamento chemioterapico e/o per azione diretta della patologia di base. Con l'avvento della pandemia da SarsCov2 nel marzo 2020 si è assistito all'aumento in frequenza dei sintomi respiratori dovuti sia all'infezione acuta che alle complicanze, come il Long Covid. Da tali considerazioni si deduce la centralità del polmone nell'ambito delle malattie pediatriche sistemiche e come esso possa essere oggi annoverato tra gli “organi nobili”.

## OBESITÀ ED APPARATO RESPIRATORIO

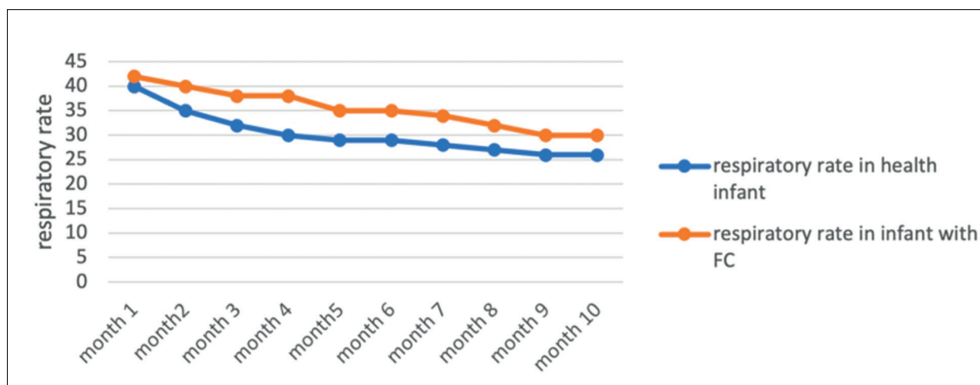
L'obesità infantile rappresenta la più frequente malattia sistemica ad esercitare effetti sul sistema respiratorio. L'accumulo di tessuto adiposo addominale e toracico altera la dinamica ventilatoria comportando una ridotta escursione diaframmatica, compliance del sistema respiratorio, della capacità funzionale residua (CFR) e in ultima analisi una riduzione della ventilazione alveolare e del tidal volume. L'alterazione delle proprietà elastiche della parete toracica, inficiando il corretto instaurarsi dei ponti di actina e miosina delle cellule muscolari lisce delle vie aeree, che in condizioni fisiologiche garantiscono la dilatazione bronchiale durante respiro a volume corrente (*deep inhalation effect*), comporta una restrizione delle vie aeree nel paziente obeso durante l'inspirazione profonda (Dixon A.E., *et al. Expert Rev Respir Med. 2018;12(9):755-767.*). Alcune evidenze suggeriscono come il pattern ostruttivo nel bambino obeso possa essere legato a una condizione definita “disanapsi”, ovvero una disomogenea crescita tra il parenchima polmonare e il calibro delle vie aeree, a favore del primo (Green M., *et al. J Appl Physiol 1974; 37(1):67-74.*)

## FENOTIPI RESPIRATORI E MALATTIE NEUROMUSCOLARI

Le malattie neuromuscolari agiscono sul sistema respiratorio a più livelli, coinvolgendo i centri nervosi deputati al controllo del respiro, il distretto muscolare e la parete toracica. È possibile individuare due fenotipi respiratori basati sul timing della comparsa della sintomatologia: un fenotipo con insufficienza respiratoria rapidamente progressiva e precoce sintomatologia e un fenotipo con insufficienza respiratoria lentamente progressiva con sintomi tardivi (Borrelli M., *et al. Pediatr Neonatol 2023; 64(2):109-118.*). In particolare, la debolezza dei muscoli respiratori delle vie aeree superiori si traduce in aumentato rischio di inalazioni ricorrenti e di polmonite ab ingestis e l'inefficacia del meccanismo della tosse comporta una riduzione della clearance delle secrezioni bronchiali e aumento delle infezioni respiratorie. Inoltre, la debolezza dei muscoli inspiratori determina la riduzione della pompa ventilatoria con alterazione degli scambi gassosi. Recenti evidenze suggeriscono che il peggioramento della performance muscolare nel bambino con malattia neuromuscolare sia direttamente proporzionale al peggioramento dei parametri di funzionalità respiratoria e alla mortalità globale, rappresentando la prima evidenza di progressione della malattia.

## MALATTIE RARE: FIBROSI CISTICA E MALATTIE DEL TESSUTO CONNETTIVO

Rispetto ai controlli sani, i neonati con screening positivo per FC presentano un aumento della frequenza respiratoria (Figura 2) anche in assenza di altre manifestazioni sintomatologiche (Korten I., *et al. J Cyst Fibros* 2019; 18(1):118-126). Tale dato è supportato da un aumento precoce del *Lung Clearance Index* nei pazienti FC rispetto ai controlli sani, a testimoniare una precoce disomogenea ventilazione polmonare. Allo stesso modo in alcune malattie del tessuto connettivo in età pediatrica (es. artrite idiopatica giovanile) le alterazioni delle prove di funzionalità respiratoria possono anticipare la sintomatologia sistemica. Inoltre, la sopravvivenza a lungo termine sia nella FC che nelle malattie del tessuto connettivo è inversamente correlata alla precocità dell'interessamento respiratorio.



**Fig. 1:** Grafico modificato tratto da Korten I., *et al. J. Cyst. Fibros.* 2019; 18(1):118-126.

## APPARATO POLMONARE E COVID-19

L'infezione da Sars-Cov-2 è decorsa generalmente in maniera paucisintomatica in età pediatrica. Il rischio di malattia grave e di ricovero in terapia intensiva è apparso più elevato nei pazienti di età inferiore a due anni con malattie polmonari pregresse, obesi o con malattie neurologiche. La persistenza di sintomi respiratori dopo la malattia acuta si manifesta nel 30% dei casi (Long Covid) e non è correlata alla gravità di malattia. Dati della letteratura non evidenziano alterazioni significative delle prove di funzionalità respiratoria a 3 mesi dall'evento acuto sebbene suggeriscano che alterazioni funzionali e strutturali polmonari abbiano una maggiore incidenza tra i 180 e i 360 giorni, sottolineando l'importanza del follow-up nel lungo periodo (Heiss R. *et al. Radiology.* 2023; 306(3):e221250).

## L'IMPATTO DELLE MALATTIE RARE SUL POLMONE

L'insufficienza respiratoria rappresenta la prima causa di morte e ospedalizzazione in pazienti con malattie genetiche rare come le immunodeficienze primitive e le malattie metaboliche ereditarie. Le manifestazioni morbose più frequenti sono rappresentate da otiti, rinosinusiti, polmoniti, meno frequentemente bronchiectasie, ascessi polmonari, empiemi. Nelle malattie metaboliche ereditarie le manifestazioni respiratorie sono parte del quadro clinico e l'esordio può avvenire alla diagnosi o successivamente. Lo spettro di manifestazioni cliniche varia da malattia interstiziale polmonare, infezioni delle basse vie aeree, aspirazione cronica nelle vie aeree fino ad una ostruzione delle alte vie aeree. Nella prima infanzia, le neoplasie cerebrali e la leucemia acuta rappresentano cause frequenti di morbilità e mortalità respiratoria, in modo particolare le malattie respiratorie rappresentano le più frequenti complicanze a lungo termine e la prima causa di accesso in pronto soccorso. Un dato rilevante è rappresentato dalla riduzione della mortalità per malattia respiratoria nell'epoca della chemioterapia moderna (Parisi G.F., *et al. Pediatr Pulmonol* 2020; 55(12):3450-3456).

## CONCLUSIONI

Il polmone rappresenta un organo frequentemente coinvolto nelle malattie sistemiche in pazienti pediatriche. Le malattie extra-polmonari possono condizionare la dinamica respiratoria a causa di alterazioni anatomiche sottostanti e/o interferenze funzionali. Sintomi e segni respiratori possono talora essere la prima espressione di una malattia sistemica, tali da ritardare la diagnosi della patologia di base. Dai dati presenti in letteratura si deduce che nei pazienti pediatriche con malattie sistemiche il declino della funzionalità polmonare globale sia correlata ad un aumento della morbilità e mortalità, configurandosi come indice di progressione nonché di peggioramento della patologia sottesa.