

## REVISIONE

# Interstiziopatie polmonari in età pediatrica

## *Pediatric Interstitial Lung Diseases*

Alberto Terminiello <sup>1,\*</sup>, Simone Foti Randazzese <sup>2</sup>, Chiara Migliorati <sup>3</sup>, Paolo Del Greco <sup>1</sup>

### \* CORRISPONDENZA:

alberto.terminiello@meyer.it

## DOI

10.63304/PneumolPediatri.2025.11

<sup>1</sup> SOSD Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, Italia

<sup>2</sup> UOC Pediatria, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi", Università degli Studi di Messina, Italia

<sup>3</sup> SCU Pediatria, Università del Piemonte Orientale, AOU Maggiore della Carità, Novara, Italia

### RIASSUNTO

Le malattie polmonari interstiziali in età pediatrica costituiscono un gruppo eterogeneo di condizioni rare associate a rilevante morbidità e mortalità. Il processo diagnostico è complesso e richiede l'integrazione di segni e sintomi respiratori - generalmente aspecifici ma persistenti, prove di funzionalità respiratoria, imaging del torace, endoscopia respiratoria con lavaggio bronco-alveolare, test genetici e, ove possibile, biopsia polmonare. L'approccio è multidisciplinare, mirato al controllo della flogosi e al supporto respiratorio, in assenza di terapie specifiche nella maggior parte dei casi. Un aspetto cruciale nella presa in carico dei pazienti pediatrici è la transizione verso l'età adulta, che deve essere strutturata per garantire continuità assistenziale, adesione terapeutica e monitoraggio a lungo termine.

### ABSTRACT

Pediatric interstitial lung diseases represent a heterogeneous group of rare conditions associated with significant morbidity and mortality. The diagnostic workup is complex and requires the integration of generally nonspecific but persistent respiratory signs and symptoms, pulmonary function tests, chest imaging, respiratory endoscopy with bronchoalveolar lavage, genetic testing, and, when feasible, lung biopsy. Management requires a multidisciplinary approach aimed at controlling inflammation and providing respiratory support, as disease-specific therapies are unavailable in most cases. A critical component is the transition to adult care, which should be structured to ensure continuity of care, treatment adherence, and long-term follow-up.

### INTRODUZIONE

Le interstiziopatie polmonari in età pediatrica (definite anche *childhood Interstitial Lung Diseases* o *chILD*) costituiscono un gruppo eterogeneo composto da oltre 200 patologie rare, caratterizzate da processi flogistici a carico dell'interstizio polmonare, dei setti alveolari e dei tessuti peri-alveolari. Tuttavia, tale denominazione risulta solo parzialmente accurata, in quanto frequentemente risultano coinvolti anche gli alveoli e la porzione distale delle piccole vie aeree e del bronchiolo terminale, con conseguente alterazione degli scambi gassosi alveolo-capillari e disfunzione ventilatoria. Per tale ragione, alcuni autori suggeriscono il termine più am-

### PAROLE CHIAVE

*Interstiziopatie polmonari in età pediatrica; classificazione; diagnosi; trattamento; transizione.*

### KEY WORDS

*Pediatric interstitial lung diseases; classification; diagnosis; treatment; transition.*

pio di malattie polmonari parenchimali diffuse o *Diffuse Parenchymal Lung Diseases* (DPLD) (1).

In ambito clinico, si fa riferimento alla *chILD syndrome* per descrivere un fenotipo clinico suggestivo di sospetta interstiziopatia polmonare che necessita di approfondimento diagnostico. Tale sindrome è identificata dalla presenza di **almeno 3 tra questi 4 criteri**:

- 1) sintomi respiratori persistenti quali tosse, dispnea, intolleranza all'esercizio;
- 2) segni clinici respiratori (tachipnea, rientramenti, ipopcratismo digitale, scarsa crescita, insufficienza respiratoria);
- 3) ipossiemia o ridotta saturazione periferica di ossigeno a riposo o durante il sonno in aria ambiente;
- 4) alterazioni parenchimali polmonari diffuse alla radiografia o alla tomografia computerizzata (TC) del torace (2, 3).

Ad oggi queste patologie sono accompagnate da alti tassi di morbidità e mortalità, con diagnosi spesso tardiva per la presentazione clinica aspecifica.

## OBIETTIVO DELLA REVISIONE

L'obiettivo di questa revisione è fornire una panoramica aggiornata sulle interstiziopatie polmonari in età pediatrica, con particolare attenzione all'inquadramento clinico, diagnostico e terapeutico, approfondendo, inoltre, gli ultimi aggiornamenti su studi a lungo termine e sulla delicata fase della transizione dall'età pediatrica a quella adulta per garantire la continuità assistenziale e la gestione a lungo termine di tali patologie.

## DATI SALIENTI DAGLI STUDI CONSIDERATI

### Epidemiologia

L'incidenza e la prevalenza delle *chILD* variano sensibilmente in base al contesto geografico, alla popolazione studiata e ai criteri diagnostici adottati. Le stime di prevalenza oscillano tra 1.6 e 46 casi per milione di bambini, rendendo le *chILD* circa dieci volte meno comuni rispetto alle interstiziopatie dell'adulto, con una maggiore frequenza nei bambini sotto i due anni di età e nei soggetti di sesso maschile. Inoltre, almeno il 10% dei casi mostra una componente familiare, suggerendo una rilevante base genetica (3, 4).

Uno studio retrospettivo condotto in Australia e Nuova Zelanda ha analizzato i casi di *chILD* in un periodo di dieci anni, stimandone una prevalenza di 1.5 casi per milione tra i soggetti da 0 a 18 anni. I dati raccolti su 115 pazienti hanno evidenziato un approccio diagno-

stico e terapeutico eterogeneo, ma complessivamente una prognosi favorevole nel 79% dei casi, con una mortalità del 7% (5).

Uno studio prospettico multicentrico spagnolo ha analizzato incidenza e prevalenza delle *chILD* nel periodo 2018–2019, coinvolgendo 51 centri. Sono stati segnalati 381 casi, con un'incidenza media di 8.18 nuovi casi/milione di bambini/anno e una prevalenza media di 46.53 casi/milione. La prevalenza risultava più alta nel primo anno di vita. Le forme cliniche prevalenti variavano con l'età, confermando l'eterogeneità delle *chILD* e suggerendo una crescente consapevolezza clinica nella loro identificazione (6).

Più recentemente, uno studio multicentrico del network *RespiRare* ha analizzato retrospettivamente 790 casi di *chILD* in Francia dal 2000 al 2022 in 42 centri, con valutazione prospettica dell'incidenza tra febbraio 2022 e 2023, stimando una prevalenza nel 2022 pari a 44 casi per milione e un'incidenza di 4.4 casi per milione di bambini con le forme familiari che rappresentavano il 16.9%. Le patologie più frequenti variavano con l'età, mentre la sopravvivenza a 5 anni era significativamente più bassa nei pazienti diagnosticati prima dei 2 anni (57.3%) rispetto a quelli di età compresa tra 2 e 18 anni (86%) (7).

### Patogenesi e classificazione

La patogenesi del danno nelle *chILD* è multifattoriale e varia in base all'eziologia, sebbene condivida meccanismi comuni. Le cellule epiteliali alveolari geneticamente vulnerabili sono al centro del processo, incapaci di rispondere adeguatamente agli stress, con conseguente attivazione di apoptosi, disfunzioni epitelio-mesenchimali, infiammazione disregolata e alterazione dell'omeostasi tissutale. Questi processi portano a rimodellamento polmonare e accumulo di matrice extracellulare. Un ruolo chiave è giocato dallo squilibrio tra linfociti Treg (protettivi) e Th17 (pro-infiammatori), dalla predisposizione genetica (es. mutazioni nei geni del surfattante), e da fattori epigenetici (microRNA, metilazione del DNA). Anche fattori ambientali e comorbidità influenzano l'insorgenza e la progressione della malattia (4). Nel corso del tempo, sono state proposte diverse classificazioni per le *chILD*. Un elemento comune a molte di queste è il ruolo centrale che viene attribuito ai processi di sviluppo e maturazione polmonare nella patogenesi delle *chILD*. Pertanto, le *chILD* sono state inizialmente suddivise in due gruppi principali (8):

1. *chILD* che si manifestano prevalentemente nell'infanzia (< 2 anni di età):

- disordini dello sviluppo polmonare;
- disturbi caratterizzati da un'insufficiente alveolarizzazione per anomalie della crescita polmonare;
- entità specifiche ad eziologia non definita - glicogenosi interstiziale polmonare o PIG – *Pulmonary Interstitial Glycogenosis*, e iperplasia delle cellule neuroendocrine dell'infanzia o NEHI – *Neuroendocrine cell Hyperplasia of Infancy*;
- mutazioni con disfunzione del surfattante e disordini correlati;
- sindrome da distress respiratorio non definita nel neonato;

## 2. chILD che possono manifestarsi a **tutte le età**:

- forme associate a malattie sistemiche;

- forme in soggetti immunocompetenti e associate a esposizioni, infettive o non infettive;
- forme in soggetti immunocompromessi o sottoposti a trapianto;
- forme con alterazioni vascolari strutturali;
- forme associate a lesioni linfoidi reattive;
- sindrome da distress respiratorio non definita nel bambino non neonato.

Una sintesi comprensiva delle forme più frequenti è presente nella **Tabella 1**.

Successivamente, in seguito all'esperienza del registro chILD-EU, un registro di malattie rare polmonari e biobanca, è stata proposta una classificazione eziologica delle malattie polmonari diffuse che abbraccia tutte le età (9). Questa classificazione si concentra su quattro categorie principali:

**Tabella 1.** Classificazione delle interstiziopatie polmonari, adattata dai materiali supplementari dell'articolo di Griese M. et al., *Categorizing diffuse parenchymal lung disease in children* (8).

DPLD tipiche dell'infanzia (<2 anni di età)	DPLD che possono manifestarsi a tutte le età
<p>- <b>Disordini dello sviluppo polmonare:</b> displasia acinare, displasia alveolo-capillare con o senza disallineamento delle vene polmonari e displasia alveolare congenita;</p> <p>- <b>disturbi caratterizzati da un'insufficiente alveolarizzazione per anomalie della crescita polmonare, pre- o post-natale:</b> ipoplasia polmonare, condizioni associate a disordini cromosomici, condizioni associate a cardiopatie congenite e displasia broncopolmonare;</p> <p>- <b>entità specifiche ad eziologia indefinita:</b> PIG e NEHI;</p> <p>- <b>mutazioni con disfunzione del surfattante</b>, quali mutazioni dei geni <i>ABCA3</i>, <i>SFTPC</i>, <i>SFTPB</i> e <i>NKX2-1</i>, <i>GMCSF-RA</i> e <i>RB</i>, e <b>disordini correlati:</b> proteinosi alveolare polmonare, polmonite interstiziale usuale, polmonite cronica dell'infanzia, polmonite interstiziale desquamativa e polmonite interstiziale non specifica;</p> <p>- <b>sindrome da distress respiratorio non definita nel neonato a termine e sindrome da distress respiratorio non definita nel bambino quasi a termine (30–36 settimane):</b> entrambe le forme a patogenesi familiare, causate da ipertensione polmonare e da assenza o marcata riduzione biochimica delle proteine del surfattante SP-B o SP-C.</p>	<p>- <b>Forme associate a malattie sistemiche:</b> malattie reumatologiche come collagenopatie, granulomatosi eosinofila con poliangioite o EGPA, granulomatosi con poliangioite o GPA, poliangioite microscopica o MPA, poliartrite nodosa o PAN, sarcoidosi, malattie da accumulo, istiocitosi a cellule di Langerhans, sindrome di Goodpasture, disordini immunomediati, anemia falciforme, sindrome di Stevens-Johnson idiopatica, indotta da farmaci o correlata a quadri infettivi, con o senza bronchiolite obliterante;</p> <p>- <b>DPLD in soggetti immunocompetenti e associate a esposizioni, infettive o non infettive:</b> sindromi da aspirazione, con o senza bronchiolite obliterante, danno alveolare diffuso e polmonite interstiziale acuta, polmonite eosinofila, processi infettivi o post-infettivi, con o senza bronchiolite obliterante, polmonite organizzata, criptogenetica (COP) o secondaria (OP), sindrome di Swyer-James, inalazione di tossici;</p> <p>- <b>DPLD in soggetti immunocompromessi o sottoposti a trapianto;</b></p> <p>- <b>forme con alterazioni vascolari strutturali:</b> ipertensione polmonare primitiva o secondaria, alterazioni congestizie secondarie a disfunzione cardiaca, emosiderosi polmonare idiopatica, disordini linfatici, emangiomatosi capillare polmonare, malattia veno-occlusiva polmonare;</p> <p>- <b>DPLD associate a lesioni linfoidi reattive:</b> bronchiolite follicolare, polmonite interstiziale linfocitaria, iperplasia nodulare linfoide;</p> <p>- <b>sindrome da distress respiratorio non definita nel bambino non neonato.</b></p>

ABCA3: ATP Binding Cassette A3; COP: Cryptogenic Organizing Pneumonia; DPLD: Diffuse Parenchymal Lung Disease; EGPA: Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis; GMCSF-RA: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Receptor Antibody; GPA: Granulomatosis with Polyangiitis; MPA: Microscopic Polyangiitis; NEHI: Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy; NKX2-1: NK2 Homeobox 1; OP: Organizing Pneumonia; PAN: Polyarteritis Nodosa; PIG: Pulmonary Interstitial Glycogenosis; RB: Respiratory Bronchiolitis; SFTPB: Surfactant Protein B gene; SFTPC: Surfactant Protein C gene; SP-B: Surfactant Protein B; SP-C: Surfactant Protein C.

- 1) disturbi esclusivamente polmonari (es. displasia alveolo-capillare, disturbi del metabolismo del surfattante);
- 2) disturbi correlati a malattie sistemiche (es. malattie del tessuto connettivo, disturbi autoinfiammatori);
- 3) disturbi correlati a esposizione (es. polmonite da ipersensibilità);
- 4) disturbi vascolari (es. vasculite, linfangiomatosi).

### Segni e sintomi

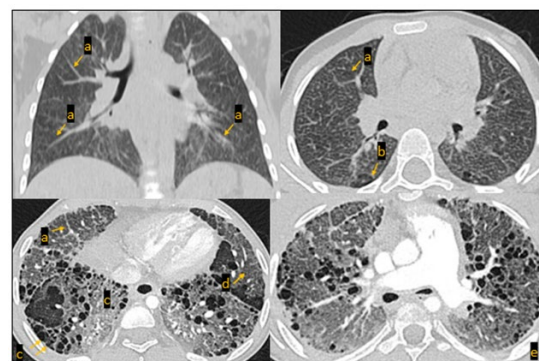
La presentazione clinica risulta spesso aspecifica con manifestazioni respiratorie tra cui tachipnea, frequente nei bambini di età inferiore ai due anni, dispnea sia a riposo che da sforzo, tosse secca persistente, rantoli o sibili udibili all'auscultazione toracica e distress respiratorio alla nascita non proporzionato all'età gestazionale (10, 11). Ulteriori segni clinici comprendono scarso accrescimento, ippocratismo digitale, cianosi, deformità toraciche (ad esempio *pectus excavatum*). Anche la presenza di ipertensione polmonare, emottisi, febbri ricorrenti, alterazioni cutanee, sintomi neurologici (quali ipotonia e ritardo del neurosviluppo) e ipotiroidismo possono rappresentare un orientamento diagnostico verso una forma specifica di chILD (3).

### Diagnosi

**Anamnesi:** data la presenza di chILD dovute a difetti monogenici (vedi oltre), risulta fondamentale condurre un'anamnesi familiare approfondita, mirata all'identificazione della presenza di familiarità per patologie autoimmuni, autoinfiammatorie, eventuali casi di trapianto polmonare in famiglia. Elementi anamnestici di rilievo includono la presenza di problematiche neurologiche quali ipotonia, ritardo dello sviluppo psicomotorio, corea (associata a mutazioni del gene *NKX2-1*), aneurismi cerebrali (correlati a mutazioni di *FARSA* e *FARSB*), difetti sensoriali (mutazioni del gene *ARS*) e ipotiroidismo periferico (anch'esso associato a *NKX2-1*). È inoltre necessario considerare l'eventuale esposizione a fonti di tossicità polmonare, quali farmaci, radiazioni o antigeni ambientali responsabili di reazioni da ipersensibilità (come la presenza di volatili o muffe). Da non trascurare anche i fenomeni di microinalazione cronica, frequenti in pazienti affetti da disturbi neurologici o disfagia (3). Disordini recessivi (es. *ABCA3*, *SFTPB*) sono spesso frequenti in caso di consanguineità mentre quelli autosomici dominanti (*SFTPC*, *NKX2-1*, *COPA*, *STING1*) possono manifestarsi nelle varie generazioni con penetranza ed espressività variabile (12).

**Imaging:** la tomografia computerizzata (TC) rappresenta l'indagine di prima scelta, poiché consente di confermare la presenza di interstiziopatia e di identificarne il pattern, mentre la radiografia del torace spesso mostra soltanto alterazioni aspecifiche o risulta nella norma. È fondamentale eseguire la TC in un centro specializzato in imaging pediatrico per garantire la massima qualità delle immagini (13, 14); il termine "TC ad alta risoluzione" (HRCT) dovrebbe essere superato, grazie ai miglioramenti nella risoluzione spaziale con spessore degli strati fino a 0,25 - 0,6 mm e a una ridotta dose di radiazioni (12). L'indagine è finalizzata alla ricerca delle lesioni elementari tipiche delle interstiziopatie, come aree a vetro smerigliato, consolidamenti, ispessimenti bronchiali, ispessimenti dell'interstizio broncovascolare, ispessimenti dei setti interlobulari, visualizzazione di linee intralobulari, lesioni cistiche e la presenza di micronoduli o noduli. L'analisi si concentra sulla loro distribuzione, estensione e associazione, nonché sulla presenza di segni di fibrosi (Figura 1).

Sebbene il quadro TC consenta spesso la diagnosi di interstiziopatia, non è generalmente sufficiente per identificare una specifica eziologia. Tuttavia, in alcuni casi specifici, la diagnosi eziologica può essere orientata da lesioni tipiche, come il pattern "crazy paving" riscontrabile, ad esempio, nella proteinosi alveolare, oppure opacità a vetro smerigliato presenti nel lobo medio, lingua e regioni parailari-paramediastiniche caratteristiche della NEHL. Occorre ricordare che esistono delle tecniche particolari che devono essere utilizzate caso per caso, come ad esempio le scansioni in inspirio ed espirio per la diagnosi di bronchiolite obliterante (12), l'utilizzo del mezzo di contrasto per via endovenosa per lo studio di linfadenopatie, anomalie anatomiche evidenti o alte-



**Figura 1.** Quadro HRCT di chILD, ove si osservano: a. ispessimento dei setti interlobulari; b. aree cistiche; c. aree di honeycombing; d. aree di ground glass; e. quadro di fibrosi polmonare avanzata.

razioni cardiache e vascolari associate, che necessitano di una differenziazione accurata (15, 16).

Per quanto riguarda gli ultimi aggiornamenti nell'imaging, l'applicazione dell'ecografia polmonare sta attirando sempre più attenzione, in particolare è stato descritto il suo utilizzo per lo screening della malattia interstiziale polmonare in pazienti con malattie del tessuto connettivo e la correlazione del dato ecografico a quello TC nei pazienti con NEHI. Il ruolo della risonanza magnetica, sebbene promettente, è ancora limitato in quanto non in grado di valutare caratteristiche chiave come l'ispessimento dei setti, le opacità a vetro smerigliato, noduli o cisti (12).

**Prove di funzionalità respiratoria:** le chILD sono frequentemente associate ad un quadro di alterazione ventilatoria di tipo restrittivo, caratterizzato da una riduzione dei parametri spirometrici FEV<sub>1</sub> e FVC, con un rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC normale o aumentato. Tale pattern si associa a una diminuzione della capacità polmonare totale e della capacità vitale (17, 18), ed è presente in particolare nelle forme associate a disordini del surfattante o forme associate a connettiviti; esistono inoltre forme con altri pattern caratteristici quali l'ostruzione non reversibile con air trapping nella bronchiolite obliterante e l'ostruzione delle vie aeree periferiche con air trapping nella NEHI (12). La valutazione della capacità diffusiva del polmone per il monossido di carbonio (DLCO) rappresenta un esame di fondamentale importanza, da eseguire sistematicamente, compatibilmente con l'età e la collaborazione del paziente. Tra le misurazioni funzionali più frequentemente impiegate vi è la capacità funzionale residua (FRC); la valutazione di resistenze, volumi polmonari e flussi espiratori forzati può contribuire a evidenziare componenti ostruttive o miste. Indagini finalizzate alla valutazione della stabilità respiratoria durante il sonno, quali impedenzio-saturimetria, polisonnografia e capnografia, oltre all'emogasanalisi arteriosa, sono essenziali per definire il grado di compromissione degli scambi gassosi (17, 18). Il test del cammino della durata di sei minuti (6MWT) si è dimostrato particolarmente utile nella valutazione funzionale dei

pazienti con chILD, grazie alla sua sensibilità, semplicità di esecuzione e ripetibilità nel follow-up (19). La saturazione di ossigeno a riposo, durante il sonno e sotto sforzo, associata alla presenza di segni clinici e all'eventuale ipertensione polmonare, costituisce uno degli elementi dello score di gravità proposto da Fan *et al.* (Tabella 2) (20), che va da 1 (bassa gravità) a 5 (elevata gravità) e che ha mostrato una correlazione significativa con la prognosi dei pazienti.

**Esami di laboratorio:** perlopiù nel contesto dell'individuazione delle forme secondarie sono utili: test immunologici finalizzati all'identificazione di immunodeficienze primitive o secondarie (emocromo, IgG, IgA, IgM, sottopopolazioni linfocitarie, risposte anticorpali ai vaccini, C3, C4, CH50, firma interferonica ed altri esami funzionali); dosaggio di autoanticorpi (quali ANA, ENA, anti-dsDNA, cANCA - PR3, pANCA - MPO e altri) nel sospetto di patologia reumatologica o nei pazienti con emorragia polmonare; indagini metaboliche (ad esempio, profilo degli acidi organici urinari, amminocidogramma plasmatico e urinario); profilo infiammatorio e biochimico sistemico comprensivo di VES, PCR, ferritina e altri biomarcatori utili nella diagnosi delle malattie autoinfiammatorie; valutazione del profilo tiroideo - TSH e FT4 nei pazienti in cui si sospetta una mutazione del gene NKX2-1, ACE - enzima di conversione dell'angiotensina, calcio, fosforo nel sospetto di sarcoidosi (3, 12). Recentemente, sono stati descritti ulteriori parametri di laboratorio utili nell'inquadramento delle chILD, in particolare il dosaggio della proteina Krebs von den Lungen-6 (KL-6), un marcatore associato alla distruzione della membrana alveolo-capillare, che è risultata aumentata nei bambini con patologia interstiziale / connettivale ma non in quelli con NEHI, oppure l'aumento di TARC/CCL17 (thymus and activation-regulated chemokine/C-C motif chemokine ligand 17) associata a una variante di SFTPC; tali biomarcatori tuttavia sono ancora in fase di ricerca e non sono stati integrati nella pratica clinica di routine (12).

**Broncoscopia con lavaggio bronco-alveolare (BAL):** dovrebbe essere sempre considerata, compatibilmente

**Tabella 2.** Score di Fan (20).

1	Paziente asintomatico
2	Sintomatico ma con saturazione di ossigeno normale in tutte le condizioni
3	Sintomatico, con saturazione in aria ambiente normale a riposo, ma anormale (<90%) nel sonno o durante l'esercizio fisico
4	Sintomatico, con saturazione in aria ambiente anormale <90%
5	Sintomatico con ipertensione polmonare



con le condizioni cliniche del paziente. Consente di effettuare un'analisi citologica e microbiologica, nonché uno studio dettagliato della morfologia cellulare mediante tecniche di colorazione specifica, quali May-Grünwald Giemsa e Papanicolaou. È inoltre possibile identificare cellule contenenti ferro attraverso la colorazione di Perls e rilevare la presenza di polisaccaridi (come glicogeno, glicoproteine, glicolipidi e mucine) tramite la colorazione con Acido Periodico di Schiff (PAS). Colorazioni speciali, come Ziehl e Grocott, sono utilizzate rispettivamente per la ricerca di micobatteri e di agenti fungini. Il campione ottenuto dal BAL può infine essere impiegato anche per indagini immunoistochimiche, ampliando ulteriormente le possibilità diagnostiche (21, 22). Tuttavia appare importante sottolineare che il BAL da solo non è né sensibile né specifico per la diagnosi di chILD. Piuttosto, rappresenta uno strumento diagnostico complementare che orienta, ma non conferma, la diagnosi finale (12).

**Ecografia cardiaca:** deve essere eseguita precocemente e in maniera sistematica, con l'obiettivo di individuare segni di ipertensione polmonare, che costituisce un importante fattore prognostico. L'ipertensione polmonare è, infatti, uno dei criteri inclusi nel *Fan Severity Score* (20) e può orientare verso possibili eziologie specifiche, come nel caso delle cardiopatie congenite correlate a interstiziopatia (23).

**Analisi genetica:** è raccomandata per tutti i pazienti pediatrici con chILD e rappresenta uno strumento in grado di poter definire una diagnosi specifica, dare informazioni sulla prognosi e sui trattamenti nonché sulla ricorrenza familiare; il riconoscimento di una causa genetica è aumentato fino ad oltre il 40% ed è un campo in progressiva espansione (12) (Tabella 3).

**Biopsia polmonare:** con l'evoluzione delle tecniche di diagnosi genetica, le indicazioni alla biopsia polmonare nei casi di chILD si sono progressivamente ridotte (10, 24, 25). Attualmente, quando ritenuta necessaria, la biopsia viene eseguita prevalentemente per via toracoscopica o mediante approccio chirurgico open. Le tecniche transtoraciche o transbronchiali, sebbene meno invasive, forniscono campioni di dimensioni limitate, spesso insufficienti ai fini diagnostici, e sono associate a un rischio maggiore di complicanze procedurali. È fondamentale che i campioni biotici siano inviati a centri specializzati. L'attuale orientamento è che la biopsia polmonare possa essere riservata ai bambini con genetica negativa o inconcludente. Tuttavia, nei pazienti in condizioni che richiedono decisioni urgenti, la biopsia polmonare può ancora svolgere un ruolo fondamentale (12).

**Tabella 3.** *Principali geni coinvolti nelle chILD (semplificata da Nathan N et al., Diagnostic workup of childhood interstitial lung disease (3) e Marczak et al., An update on diagnosis and treatments of childhood interstitial lung diseases (12)).*

Disordini ereditari del surfattante	SFTPA1, SFTPA2 SFTPB SFTPC ABCA3 NKX2-1 (o TTF1)
Proteinosi Alveolare Polmonare	MARS CSF2RA, CSF2RB GATA2 CCR2
Disordini autoinfiammatori	TMEM173 o SAVI COPA ZNFX1 OAS1 STAT3
Anomalie diffuse dello sviluppo polmonare	FOXF1 TBX4, FGFR2 EIF2AK4
Altre forme di chILD	FLNA NHLRC2 FGFR10 ITGA3 FARSA, FARSB YARS1 IARS1 LARS1 AARS1 SMDP1 HPS1-10 FOXP1 RAB5B

### Approccio terapeutico

L'infiammazione riveste un ruolo centrale nella patogenesi delle chILD, contribuendo al danno polmonare potenzialmente irreversibile. Sebbene in assenza di robuste evidenze scientifiche, i corticosteroidi sistemici rappresentano il trattamento iniziale più comunemente adottato: nella fase acuta si ricorre a boli mensili di metilprednisolone (10-30 mg/kg/die per tre giorni al mese), seguiti da prednisone orale (1-2 mg/kg/die) nella fase cronica, con successivo scalaggio graduale per prevenire crisi surrenaliche.

Per le loro proprietà immunomodulanti, si associano frequentemente azitromicina (10 mg/kg/die, tre giorni a settimana) o idrossiclorochina (6-10 mg/kg/die) (10, 26). Immunosoppressori come azatioprina, micofenolato mofetile, ciclofosfamide, ciclosporina, azatioprina, ritu-

ximab, metotrexato vengono utilizzati soprattutto nelle forme autoimmuni/autoinfiammatorie, disordini correlati a patologie sistemiche, sarcoidosi o forme refrattarie (3, 12).

Nelle chILD associate a fibrosi polmonare il trial di fase III InPedILD – studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo – ha esplorato l'utilizzo del nintedanib, inibitore delle tirosin-kinasi con attività anti-fibroblastica. Lo studio ha incluso pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni, con ILD fibrosante confermata da HRCT e malattia clinicamente significativa. Il farmaco è stato somministrato secondo un regime posologico basato sul peso corporeo, con dosaggi compresi tra 100 e 300 mg al giorno, mostrando un profilo di sicurezza favorevole e risultati incoraggianti in termini di stabilizzazione della funzionalità respiratoria, risultati comparabili a quelli ottenuti nella popolazione adulta (27).

Altri farmaci che possono trovare impiego in alcune forme specifiche di chILD sono gli inibitori della Janus kinase (ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib) nelle forme auto-infiammatorie (SAVI, COPA) o nelle chILD non definite ma con aumento della firma interferonica, con risultati molto promettenti; nella PAP (proteinosi alveolare polmonare) correlata alla metionina-tRNA sintetasi, la supplementazione di metionina ha cambiato drasticamente la prognosi della malattia; nella PAP ereditaria, una patologia eccezionale nei bambini, è stato tentato l'uso dell'aerosol con di fattore di crescita delle colonie di granulociti-macrofagi ricombinante (GM-CSF), senza successo; aneddoticamente, l'atorvastatina si è dimostrata utile, in aggiunta al trattamento con lavaggi polmonari totali (12).

Accanto ai trattamenti farmacologici, risultano fondamentali le strategie di supporto: adeguata nutrizione, prevenzione delle infezioni (inclusa le vaccinazioni antipneumococcica e antinfluenzale), fisioterapia respiratoria e riabilitazione per ottimizzare la funzionalità polmonare e la qualità della vita, ossigenoterapia. In casi selezionati, il trapianto polmonare rappresenta un'opzione terapeutica per i pazienti con chILD avanzata (28); dati recenti mostrano che la sopravvivenza mediana dopo trapianto polmonare nei bambini con chILD è simile a quella osservata in bambini con altre cause di insufficienza respiratoria, pari a circa 5 anni (12).

Recenti studi stanno valutando il potenziale ruolo dei farmaci modulatori CFTR (come l'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, ETI), in particolare in pazienti con varianti del gene *ABCA3*. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi prospettici per valutare in modo oggettivo l'efficacia dell'ETI in questa popolazione (29).

Nelle chILD monogeniche, la terapia genica rappresenta una speranza per la cura dei pazienti, difficoltosa per l'individuazione di un vettore sicuro ed efficace che sia in grado di raggiungere le cellule epiteliali alveolari, garantire un livello sufficiente di espressione del gene corretto e assicurare un'efficacia a lungo termine, pertanto confinata attualmente in studi su modelli cellulari (12).

### **Prognosi e gestione della transizione all'età adulta**

La prognosi delle chILD è estremamente variabile e dipende da numerosi fattori, tra cui l'eziologia specifica, la precocità della diagnosi, la risposta al trattamento, l'accesso a centri specializzati; data la rarità intrinseca delle patologie, dati certi sulla prognosi a lungo termine dei pazienti sono ancora limitati (30).

A tal proposito, un recente studio multicentrico europeo condotto in 34 centri specializzati ha evidenziato l'impatto concreto dei sopravvissuti con chILD sui servizi per adulti. Sono stati identificati 244 pazienti con un'età mediana alla diagnosi di 12.5 anni e un'età mediana di inclusione nello studio di 25 anni. La maggior parte di essi (93%) era seguita in centri per l'adulto, mentre solo il 7% non aveva effettuato una vera transizione. Le diagnosi più frequenti comprendevano le forme associate a malattie infiammatorie/disordini immunomediati, alterazioni del surfattante, bronchiolite obliterante, polmonite da ipersensibilità e forme non classificate, quest'ultime associate alla prognosi funzionale peggiore. Inoltre, il 60% dei pazienti era ancora in trattamento con corticosteroidi e in una percentuale non trascurabile si è resa necessaria la revisione diagnostica (9.8%) e terapeutica (16%) dopo la transizione. Non tutte le diagnosi pediatriche risultavano riconosciute nei sistemi classificativi dell'adulto, evidenziando ulteriormente la necessità di un linguaggio comune e di un approccio integrato (30). Va considerata, inoltre, la presenza di problematiche emergenti nel mondo dell'adulto, come le prime evidenze di un aumento della suscettibilità tumorale in alcune forme genetiche di interstiziopatia (31).

La transizione dall'assistenza pediatrica a quella dell'adulto nei pazienti con chILD è una fase delicata ma essenziale per garantire la continuità delle cure. Secondo la *European Respiratory Society*, deve iniziare precocemente in adolescenza, essere graduale e personalizzata, con il coinvolgimento attivo di pazienti e famiglie. È fondamentale una pianificazione condivisa tra pneumologi pediatrici e dell'adulto, con incontri multidisciplinari e condivisione completa delle informazioni cliniche. L'educazione del paziente al *self-management* è centrale, così come un follow-up prolungato che inclu-

da funzionalità respiratoria, qualità della vita e aderenza terapeutica. Tuttavia, la transizione è spesso ostacolata dalla carenza di centri per adulti esperti in patologie pediatriche rare, da differenze nelle classificazioni e da dati prognostici limitati. È quindi necessario sviluppare modelli strutturati e linee guida condivise tra servizi pediatrici e per adulti (32).

## CONCLUSIONI E NUOVE PROSPETTIVE PER IL FUTURO

Le chILD sono malattie rare e complesse con alta morbilità e mortalità, che richiedono un approccio diagnostico strutturato. Il pediatra di famiglia ha un ruolo fondamentale nel sospetto iniziale e nell'invio tempestivo a centri specializzati. La diagnosi si basa su TC del torace, lavaggio bronco-alveolare, prove di funzionalità respiratoria, test genetici ed eventualmente la biopsia polmonare, che devono essere effettuate presso centri specializzati e discusse nell'ambito di team multidisciplinari. Parallelamente risulta urgente lo sviluppo di percorsi di transizione dedicati e integrati, sostenuti da linee guida condivise e reti di cura interprofessionali. Per tali motivi appaiono, pertanto, fondamentali le collaborazioni cliniche tra centri specialistici, sia a livello nazionale che internazionale – esempi rilevanti includono la rete RespiRare in Francia, la collaborazione europea chILD-EU con sede a Monaco e la rete australiana e neozelandese chILDRANZ, che rappresentano

un networking fondamentale per far progredire la conoscenza nelle malattie rare come le chILD.

## CONFORMITÀ ALLE NORME ETICHE

### *Conflitto di interessi e finanziamenti*

Gli autori non dichiarano conflitti di interessi. Per questa revisione non sono stati ottenuti finanziamenti. I dati analizzati in questa review derivano esclusivamente da articoli pubblicati e disponibili in banche dati scientifiche ad accesso pubblico, come PubMed ed Embase.

### *Contributo degli autori*

AT e PD hanno concettualizzato l'articolo, svolto attività di supervisione, redazione, editing e revisione del testo e delle fonti bibliografiche, nonché uniformato il contenuto finale. SF e CM hanno contribuito alla stesura del testo, alla raccolta e analisi dei dati, alla ricerca delle fonti bibliografiche, all'applicazione della metodologia e alla revisione del manoscritto.

### *Disponibilità dei dati pubblicati*

I dati a supporto dei risultati di questo studio sono disponibili all'interno dell'articolo.

### *Dichiarazione di originalità e integrità scientifica*

Gli autori attestano l'originalità e integrità scientifica di quanto contenuto nel manoscritto, senza alcun plagio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Moreno-Galdo A, Iglesias-Serrano I, Rovira-Amigo S, Torrent-Vernetta A. Children interstitial lung disease: Assessment and management. *Pediatr Pulmonol*. 2025;60(1):32-34. doi: 10.1002/ppul.27261.
2. Kurland G, Deterding R R, Hagood J S, 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;188:376-94.
3. Nathan N, Griesse M, Michel K, Carlens J, Gilbert C, Emiraloglu N, et al.; ERS CRC chILD-EU group. Diagnostic workup of childhood interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220188. doi: 10.1183/16000617.0188-2022.
4. Nathan N, Berdah L, Clement A. Interstitial lung diseases. In Eber E, Midulla F, editors. *ERS handbook Paediatric Respiratory Medicine*, 2021:588-601.
5. Saddi V, Beggs S, Bennetts B, Harrison J, Hime N, Kapur N, et al. Childhood interstitial lung diseases in immunocompetent children in Australia and New Zealand: a decade's experience. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):133. doi: 10.1186/s13023-017-0637-x.
6. Torrent-Vernetta A, Gaboli M, Castillo-Corullón S, Mondéjar-López P, Sanz Santiago V, Costa-Colomer J, et al.; ChILD-Spain Group. Incidence and Prevalence of Children's Diffuse Lung Disease in Spain. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(1):22-9. doi: 10.1016/j.arbres.2021.06.001.
7. Fletcher C, Hadchouel A, Thumerelle C, Mazenq J, Fleury M, Corvol H, et al. Epidemiology of childhood interstitial lung disease in France: the RespiRare cohort. *Thorax*. 2024;79(9):842-52. doi: 10.1136/thorax-2023-221325.
8. Griesse M, Irnstetter A, Hengst M, Burmester H, Nagel F, Ripper J, et al. Categorizing diffuse parenchymal lung disease in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:122. doi: 10.1186/s13023-015-0339-1.
9. Griesse M. Etiologic classification of diffuse parenchymal (interstitial) lung diseases. *J Clin Med* 2022;11:1747.
10. Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, et al.; chILD-EU Collaboration. European pro-



- protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax*. 2015;70(11):1078-84. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349.
11. Bush A, Griesse M, Seidl E, Kerem E, Reu S, Nicholson AG. Early onset children's interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity? *Paediatr Respir Rev*. 2019;30:65-71. doi: 10.1016/j.prrv.2018.09.004.
  12. Marczak H, Krenke K, Griesse M, et al. An update on diagnosis and treatments of childhood interstitial lung diseases. *Breathe* 2025; 21: 250004. doi: 10.1183/20734735.0004-2025.
  13. Guillerman RP. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010;23(1):43-68. doi: 10.1089/ped.2010.0010.
  14. Semple TR, Ashworth MT, Owens CM. Interstitial Lung Disease in Children Made Easier... Well, Almost. *Radiographics*. 2017;37(6):1679-1703. doi: 10.1148/rg.2017170006.
  15. Brody AS. Imaging considerations: interstitial lung disease in children. *Radiol Clin North Am*. 2005;43(2):391-403. doi: 10.1016/j.rcl.2004.12.002.
  16. Guillerman RP. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010;23(1):43-68. doi: 10.1089/ped.2010.0010.
  17. Khirani S, Nathan N, Ramirez A, Aloui S, Delacourt C, Clément A, et al. Work of breathing in children with diffuse parenchymal lung disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015;206:45-52. doi: 10.1016/j.resp.2014.11.015.
  18. Ring AM, Carlens J, Bush A, Castillo-Corullón S, Fasola S, Gaboli MP, et al. Pulmonary function testing in children's interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2020 Jul 21;29(157):200019. doi: 10.1183/16000617.0019-2020.
  19. Klepper SE, Muir N. Reference values on the 6-minute walk test for children living in the United States. *Pediatr Phys Ther*. 2011;23(1):32-40. doi: 10.1097/PEP.0b013e3182095e44.
  20. Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(3 Pt 1):939-42. doi: 10.1164/ajrccm.156.3.9703051.
  21. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 2000;15(1):217-31. doi: 10.1183/09031936.00.15121700.
  22. Wuyts WA, Dooms C, Verleden GM. The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):777. doi: 10.1164/ajrccm.187.7.777.
  23. Soreze Y, Sileo C, Coulomb l'Hermine A, et al. Interstitial lung diseases in the neonatal period. In: Sinha IP, Bhatt JM, Cleator A, et al., eds. *Respiratory Diseases of the Newborn Infant (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2021:213-230.
  24. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, 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(3):376-94. doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
  25. Hafezi N, Heimberger MA, Lewellen KA, Maatman T, Montgomery GS, Markel TA. Lung biopsy in children's interstitial and diffuse lung disease: Does it alter management? *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(4):1050-60. doi: 10.1002/ppul.24683.
  26. Braun S, Ferner M, Kronfeld K, Griesse M. Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(4): 410-9. <https://doi.org/10.1002/ppul.23133>.
  27. Deterding R, Young LR, DeBoer EM, Warburton D, Cunningham S, Schwerk N, et al.; InPedILD trial investigators. Nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2023;61(2):2201512. doi: 10.1183/13993003.01512-2022.
  28. Eldridge WB, Zhang Q, Faro A, Sweet SC, Egtesady P, Hamvas A, et al. Outcomes of Lung Transplantation for Infants and Children with Genetic Disorders of Surfactant Metabolism. *J Pediatr*. 2017;184:157-164. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.01.017.
  29. Le Brun M, Nathan N, Louvrier C, Legendre M, Feuillet S, Fria-Masson J, et al. Efficacy and safety of CFTR modulators in patients with interstitial lung disease caused by ABCA3 transporter deficiency. *ERJ Open Res*. 2025;11(2):00701-2024. doi: 10.1183/23120541.00701-2024.
  30. Manali ED, Griesse M, Nathan N, Uzunhan Y, Borie R, Michel K, et al. Childhood interstitial lung disease survivors in adulthood: a European collaborative study. *Eur Respir J*. 2025;65(2):2400680. doi: 10.1183/13993003.00680-2024.
  31. Brudon A, Legendre M, Mageau A, Bermudez J, Bonniaud P, Bouvry D, et al.; OrphaLung network. High risk of lung cancer in surfactant-related gene variant carriers. *Eur Respir J*. 2024;63(5):2301809. doi: 10.1183/13993003.01809-2023.
  32. Pohunek P, Manali E, Vijverberg S, Carlens J, Chua F, Epaud R, et al. ERS statement on transition of care in childhood interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2024;64(2):2302160. doi: 10.1183/13993003.02160-2023.