

# IL PRIMO CASO DI POLMONITE INTERSTIZIALE IDIOPATICA IN UN PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME DI VON HIPPEL-LINDAU

a cura della Redazione

Commento a: Morlacchi LC, Zanini U, Gramegna A, Faverio P, Blasi F, Luppi F. Idiopathic interstitial pneumonia in a patient with von Hippel-Lindau syndrome: a first case. *ERJ Open Res.* 2023 Nov 27;9(6):00504-2023. doi: 10.1183/23120541.00504-2023. PMID: 38020566.

Le malattie polmonari interstiziali (ILD) costituiscono un vasto gruppo di disturbi polmonari caratterizzati dal coinvolgimento principale dell'interstizio polmonare. Sebbene siano stati associati diversi fattori predisponenti a tali malattie, attualmente non esistono evidenze riguardo alla coesistenza di fibrosi polmonare e malattia di Von Hippel-Lindau (VHL), una sindrome ereditaria autosomica dominante con incidenza di 1/36.000 nascite che causa tumori benigni e maligni (1). Il caso presentato da Morlacchi e colleghi riguarda l'insorgenza di polmonite interstiziale idiopatica (in inglese "*nonspecific interstitial pneumonia*", NSIP) in un paziente affetto da VHL e da carenza di carnitina-palmitoil transferasi di tipo II (CPT2) (2), anch'esso un disturbo ereditario, di tipo autosomico recessivo che colpisce il muscolo scheletrico. La carenza di CPT2 rappresenta il disturbo ereditario più comune dell'ossidazione degli acidi grassi a lunga catena. Il paziente è un uomo di 30 anni con VHL diagnostica nel 2002, tratto talassemico e carenza di CPT2, che sviluppa nel 2018 episodi di dispnea e tosse secca. Il paziente, impiegato senza particolari hobby, non ha mai fumato e non ha riportato esposizione a sostanze dannose per i polmoni. Dopo aver svolto test di funzionalità polmonare, che hanno rivelato un modello respiratorio restrittivo moderato-severo, con una capacità vitale forzata del 48% e una capacità polmonare totale del 52% del valore previsto, e una TC toracica, vengono diagnosticate bronchiectasie nei lobi medio e inferiore, senza segni di ILD. Nonostante i trattamenti con ossigenoterapia a lungo termine e riabilitazione respiratoria, i sintomi peggiorano. Nel 2019, viene quindi prescritto un corso di steroidi orali (prednisone 25 mg al giorno) senza miglioramenti significativi. Il paziente viene ricoverato nel 2019 e nel 2021 a causa del peggioramento dei sintomi respiratori. Durante i ricoveri, vengono eseguiti vari esami, sia funzionali che di imaging e nonostante il trattamento con steroidi ad alte dosi, la malattia continuava a progredire, portando infi-

ne a trapianto di polmone nel maggio e giugno 2021. Prima del trapianto polmonare, il paziente ha subito una cateterizzazione cardiaca destra che ha mostrato ipertensione polmonare precapillare (pressione arteriosa media polmonare 24 mmHg, pressione di cuneo arterioso polmonare 7 mmHg e resistenza vascolare polmonare 3,24 WU). I test genetici effettuati sono risultati negativi, mentre l'ultima TC ad alta risoluzione risalente al giugno 2021 ha mostrato ulteriore progressione della fibrosi polmonare con riduzione del volume polmonare e fibrosi a nido d'ape. Dopo il trapianto, l'esame patologico dell'espianto ha rivelato un significativo processo interstiziale fibrotico, con infiltrato intra-alveolare di macrofagi suggerendo un pattern anatomopatologico di NSIP.

Lo studio di microarray condotto da Pardo e colleghi ha evidenziato che i pazienti con fibrosi polmonare idiopatica mostrano livelli elevati di mRNA della proteina VHL (pVHL) nei polmoni, soprattutto nei foci fibroblastici (3). La sovraespressione di pVHL nei fibroblasti polmonari è associata all'aumento di fibronectina, collagene e proliferazione dei fibroblasti, suggerendo un ruolo nella fibrogenesi (4). Secondo gli autori ciò supporta una possibile relazione causale tra VHL e il pattern fibrotico NSIP. Studi in vivo suggeriscono che la sovraespressione di pVHL agisce come un trigger fibrogenico in diversi organi. Sebbene la fibrosi sia presente in altri organi nei pazienti con sindrome di VHL, il protagonista di questo caso specifico non ha mostrato fibrosi multiorgano, suggerendo una specificità per il coinvolgimento polmonare.

Il caso descritto rappresenta la prima segnalazione di una ILD fibrotica progressiva in un giovane con sindrome di VHL e, nonostante i meccanismi della malattia siano poco conosciuti, gli autori ritengono che questa descrizione sia importante per attirare l'attenzione su segni e sintomi comuni, insieme alla corretta utilizzazione dei test diagnostici, per diagnosticare una ILD fibrotica nelle fasi precoci.



## Bibliografia

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361:2059–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13643-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13643-4).
2. Ferrara AM, Sciacco M, Zovato S, Rizzati S, Colombo I, Boaretto F, et al. Coexistence of VHL Disease and CPT2 Deficiency: A Case Report. *Cancer Res Treat* 2016;48:1438–42. <https://doi.org/10.4143/crt.2015.450>.
3. Pardo A, Gibson K, Cisneros J, Richards TJ, Yang Y, Becerril C, et al. Up-regulation and profibrotic role of osteopontin in human idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med* 2005;2:e251. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020251>.
4. Zhou Q, Pardo A, Königshoff M, Eickelberg O, Budinger GRS, Thavarajah K, et al. Role of von Hippel-Lindau protein in fibroblast proliferation and fibrosis. *FASEB J* 2011;25:3032–44. <https://doi.org/10.1096/fj.10-177824>.

