

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di laurea in Medicina e chirurgia

Dipartimento di scienze cardio-toraco-vascolari e sanità pubblica

Direttore: Prof. Federico Rea

TESI DI LAUREA

**Valutazione della riproducibilità e predittività di progressione di
malattia dei questionari L-PF Impacts e UCLA SCTC GIT 2.0 in
pazienti con ILDs**

Evaluation of reproducibility and prediction of disease progression of L-PF Impacts and
UCLA SCTC GIT 2.0 in patients with ILDs

Relatore: Prof. Paolo Spagnolo

Correlatrici: Dott.ssa Elisabetta Cocconcelli

Dott.ssa Serena Bellani

Laureando: Marco Cattelan

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	5
STRUTTURA DELL' APPARATO RESPIRATORIO	5
EPIDEMIOLOGIA	6
EZIOPATOGENESI	6
FATTORI DI RISCHIO	7
DIAGNOSI	7
PROGNOSI	13
TERAPIA	14
DISTINZIONE TRA ILD PRIMARIA E SECONDARIA	15
DEFINIZIONE DI FIBROSI POLMONARE PROGRESSIVA (PPF)	35
QUESTIONARI "L-PF IMPACTS" E "UCLA SCTC GIT 2.0"	38
SCOPO DELLO STUDIO	40
MATERIALI E METODI	41
RISULTATI	44
DISCUSSIONE	57
CONCLUSIONE	59
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	61

RIASSUNTO

Presupposti dello studio. Le interstiziopatie polmonari (interstitial lung diseases, ILDs) sono un gruppo eterogeneo di patologie rare contraddistinte da un'alterazione strutturale del lobulo polmonare secondario. Nei casi più gravi, l'infiltrato interstiziale lascia spazio al tessuto fibrotico e, in questo caso, si parla di fibrosi polmonare. Le fibrosi polmonari si dividono in due grandi gruppi: fibrosi polmonari progressive e non progressive. Per distinguerle vengono utilizzati i criteri delle ultime linee guida della Società Toracica Americana/ Società Respiratoria Europea/Società Respiratoria Giapponese/Associazione Toracica Latino Americana (ATS/ERS/JRS/ALAT) 2022. In particolare, si definisce progressiva laILD che peggiora in almeno due dei seguenti domini: (I) sintomatologico, (II) funzionale, (III) radiologico [tramite tomografia computazionale ad alta risoluzione (HRTC)] nei precedenti 12 mesi nonostante un adeguato trattamento standard. In questo studio, sono stati utilizzati due questionari: "L-PF Impacts" e l'University of California Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument 2.0 ("UCLA SCTC GIT 2.0"), attualmente in studio nella comunità scientifica per il loro potenziale supporto nella valutazione del paziente con fibrosi polmonare progressiva. "L-PF Impacts" valuta la funzionalità polmonare e lo stato di salute generale del paziente, "UCLA SCTC GIT 2.0" studia la gravità del reflusso gastro-esofageo nei pazienti affetti da sclerosi sistemica.

Scopo dello studio. Questo studio si propone di analizzare la riproducibilità di due questionari, "L-PF Impacts" e "UCLA SCTC GIT 2.0", nel predire lo sviluppo di una forma diILD progressiva.

Materiali e metodi. Per questo studio sono stati reclutati consecutivamente 84 pazienti con diagnosi di interstiziopatia polmonare fibrosante da Dicembre 2023 a Luglio 2024. Sono stati raccolti dati clinici, radiologici e funzionali alla diagnosi, all'ultimo follow up e due anni prima dell'ultimo follow up. Ad ogni paziente sono stati somministrati i questionari "L-PF Impacts" e "UCLA SCTC GIT 2.0" durante l'ultimo follow up. Sono stati definiti progressori i pazienti che rispettavano i criteri ATS/ERS/JRS/ALAT 2022. L'analisi univariata è stata utilizzata per valutare se i questionari in esame possano essere considerati predittivi di progressione di

malattia. L'indice di Spearman è stato utilizzato per identificare eventuali correlazioni tra i questionari in esame e i dati funzionali.

Risultati. 84 pazienti affetti da ILDs sono stati valutati e 18/84 (21%) hanno mostrato progressione di malattia. La popolazione in esame è stata suddivisa dunque in progressori e non progressori. I due gruppi sono risultati essere omogeneamente distribuiti in relazione a sesso, età alla diagnosi, storia di fumo, esposizione a sostanze pneumotossiche e comorbidità. I progressori hanno evidenziato un più alto score "L-PF Impacts" [0.56(0.10- 0.95)vs 0.20(0-0.86); p 0.0005]. All'analisi univariata, il questionario "L-PF Impacts" si è dimostrato possibile fattore predittivo di progressione, anche quando corretto per genere, abitudine tabagica, età alla diagnosi, capacità vitale forzata (FVC) % pred e diffusione alveolo capillare del monossido di carbonio (DLCO) % pred [OR 614.96 95%CI (12.68- 29834.97); p < 0.0001]. Inoltre, un punteggio maggiore di 0.31 in tale questionario, appare essere predittivo di progressione [OR 8.50 95%CI (1.45- 49.84); p 0.018]. L'indice di Spearman ha evidenziato una correlazione inversa del questionario "L-PF Impacts" con FVC(%)pred [-0.46 (-0.62- -0.27); p < 0.0001] e DLCO(%)pred [-0.31(-0.50- -0.01);p= 0.0054].

Per quanto riguarda il questionario "UCLA SCTC GIT 2.0", gli esiti in tutti le analisi sono risultati statisticamente non significativi.

Conclusione. Il questionario "L-PF Impacts" può essere considerato un ottimo strumento per identificare precocemente l'eventuale progressione della fibrosi polmonare, pertanto potrebbe trovare spazio in tutte quelle situazioni in cui uno studio radiologico o funzionale non sia disponibile e indirizzare così eventuali ulteriori approfondimenti e/o approcci terapeutici. Al contrario, il questionario "UCLA SCTC GIT 2.0" non ha avuto nessuna correlazione statisticamente significativa con il peggioramento della condizione polmonare.

ABSTRACT

Background. The interstitial lung diseases (ILDs) are a heterogeneous group of rare diseases characterized by a structural alteration of the secondary pulmonary lobule. In a proportion of patients, ILDs may develop a progressive disease, defined progressive pulmonary fibrosis (PPF) which is associated with a poor outcome. In order to define PPF, the last updated 2022 American Thoracic Society/European Respiratory Society/ Japanese Respiratory Society/ Latin American Thoracic Association (ATS/ERS/JRS/ALAT) guidelines are used. In fact, a progressive pulmonary fibrosis is defined as a ILD that present an impairment in at least two of the three domains: (I) symptoms, (II) functional data, (III) radiological involvememnt at chest high-resolution computed tomography (HRCT) during the last 12 months despite standard treatment.

In this study, two questionnaires have been used: “L-PF Impacts” and University of California Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument 2.0 (“UCLA SCTC GIT 2.0”) questionnaire. Nowadays, these two questionnaires are being studied by the scientific community for their potential support to PPF patient’s evaluation. “L-PF Impacts” questionnaire evaluates pulmonary function and the health status of the patient, “UCLA SCTC GIT 2.0” questionnaire studies the severity of the gastro-esophageal reflux in scleroderma patients.

Aim of the study. This study wants to evaluate the reproducibility of the two questionnaires (“L-PF Impacts” and “UCLA SCTC GIT 2.0”) in predicting the progression of ILD.

Methods. In this study 84 patients with fibrosing ILD have been recruited from December 2023 to July 2024. Clinical, radiological and functional data were collected at the diagnosis, during the last follow-up and two years before the last follow-up. Data related to the “L-PF Impacts” and “UCLA SCTC GIT 2.0” questionnaires were collected during the last follow-up. Progressors have been defined according to the last ATS/ERS 2022 criteria. Univariate analysis was used to evaluate the prediction of disease progression of the examined questionnaires.

Spearman correlation was used to assess the relationship between questionnaires and functional data.

Results. 84 patients with ILDs were evaluated and 18/84 (21%) showed progression. The study population was divided into progressors and non progressors. These two groups were homogeneously distributed with regard to sex, age at diagnosis, smoking history, exposure to pneumo-toxic substances and comorbidities. Progressors showed higher “L-PF Impacts” score during the last follow-up [0.56(0.10 – 0.95) vs 0.20(0 – 0.86); p 0.0005]. At the univariate analysis, “L-PF Impacts” questionnaire was a possible predictive progression factor, even when analysis was corrected for sex, smoking history, age at diagnosis, forced vital capacity (FVC) %pred. and diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) % pred. [OR 614.96 95%CI (12.68 – 29834.97); p 0.001]. Moreover, “L-PF Impacts” questionnaire was also predictive of progression for higher score than 0.31 [OR 8.50 95%CI (1.45 – 49.84); p 0.018]. The Spearman index identified an inverse correlation between “L-PF Impacts” and FVC (%)pred. [-0.46 (-0.62 - -0.27); p < 0.0001] and DLCO(%)pred. [-0.31 (-0.50 - -0.01); p=0.0054].The results of the “UCLA SCTC GIT 2.0” are statistically not significant.

Conclusion. The “L-PF Impacts” questionnaire can be considered a useful tool for the early identification of progression pulmonary fibrosis, and it could therefore find a place in all those situations where a radiological or functional study is not available and thus direct any further investigation. In contrast, the “UCLA SCTC GIT 2.0” questionnaire had no statistically significant correlation with worsening lung condition.

INTRODUZIONE

Le interstiziopatie polmonari (interstitial lung diseases, ILDs) sono un gruppo eterogeneo di patologie rare contraddistinte da un'alterazione strutturale del lobulo polmonare secondario [1], "accomunate da quadro clinico-radiologico e funzionale simile, ma caratterizzate da diversa prognosi e terapia" [2]. Il termine "interstiziopatia polmonare" è quindi utilizzato per indicare un'inflammatione dell'interstizio polmonare che, nei casi più gravi, viene sostituito dalla fibrosi del tessuto connettivo che circonda gli alveoli. Questi, infatti, necessitano di un supporto per svolgere il proprio ruolo negli scambi gassosi con i vasi sanguigni e, nel caso in cui questo scambio venga compromesso, si ha la comparsa dei sintomi respiratori tipici delle ILDs [3].

STRUTTURA DELL'APPARATO RESPIRATORIO

L'apparato respiratorio è l'insieme di strutture e organi che permettono lo scambio gassoso tra l'organismo e l'ambiente esterno [4]: questo sistema "è formato da naso, faringe, laringe, trachea, polmoni, pleura, bronchi, bronchioli" [4] e alveoli. Il naso è la prima parte delle vie respiratorie che permette il passaggio dell'aria alla faringe, "un canale che mette in comunicazione gola ed esofago" [4] partecipando quindi anche al funzionamento gastrointestinale. Successivamente l'aria passa in laringe (struttura importante per la fonazione) e poi in trachea, un cilindro lungo 10-12 cm composto da anelli cartilaginei [5]. A livello distale la trachea si suddivide nel bronco primario di destra e nel bronco primario di sinistra e, dopo ulteriori ramificazioni denominate bronchioli, l'aria entra nei rispettivi polmoni, ricoperti da una membrana sierosa chiamata pleura. I bronchioli si dividono, nella porzione terminale, in bronchioli terminali e successivamente in alveoli [4]; proprio a questo livello avviene lo scambio gassoso tra sangue (nei vasi) e aria (negli alveoli) spostando l'ossigeno dalle vie aeree al circolo sanguigno. A livello distale è importante anche ricordare la suddivisione in lobulo primario e secondario: il primo è composto dal "bronchiolo terminale e dalle diramazioni a valle" [6]; il secondo, invece, è rappresentato da bronchiolo e arteriola centrolobulari circondati da tessuto connettivo interstiziale, "dove decorrono vene perilobulari e vasi linfatici" [2].

EPIDEMIOLOGIA

Le ILDs rappresentano un gruppo di patologie rare assai eterogeneo, con una prevalenza di circa 81/100.000 pazienti [2] e un'incidenza di 1-31/100.000 abitanti/anno [7]. Alcune forme di ILD come la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) sembrano aumentare con l'avanzare dell'età.

EZIOPATOGENESI

La principale distinzione tra le varie forme di ILDs è quella tra forme primitive (o idiopatiche) e secondarie (Figura 1): le prime sono a causa ignota, mentre le seconde sono legate ad altri fattori come, ad esempio, esposizione ad agenti esterni, abitudine al fumo o anche malattie autoimmuni [2]. Queste portano allo sviluppo di un'inflammatione e, successivamente, nei casi più gravi, alla sostituzione del parenchima polmonare con tessuto fibroso.

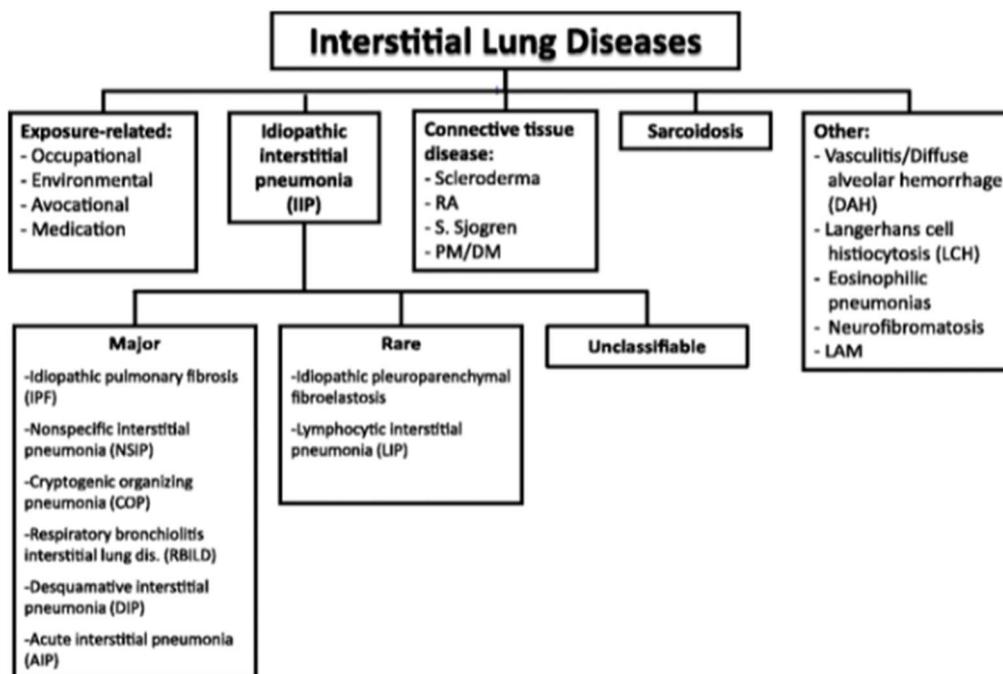


Figura 1. Classificazione delle principali interstiziopatie polmonari [8].

FATTORI DI RISCHIO

I principali fattori di rischio che sembra siano collegati allo sviluppo di una interstiziopatia polmonare sono:

- Età adulta, soprattutto un'età maggiore di 50 anni;
- Esposizione ad agenti pneumotossici, ad esempio in professionisti come minatori, agricoltori, operai edili e ceramisti;
- Fumo di sigaretta, prevalentemente nei grandi fumatori (più di 20 P/Y), agisce attivando maggiormente la necrosi e l'apoptosi attraverso un'alterazione dell'equilibrio proteasi/antiproteasi e ossidanti/antiossidanti [9,10];
- Chemioterapia/radioterapia [3];
- Ossigenoterapia, "se prolungata e alle dosi errate" [3];
- Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) può essere vista sia come fattore di rischio che può provocare e accelerare la progressione della malattia (o addirittura portare a scompenso respiratorio) sia come conseguenza (la distorsione del parenchima, infatti, si ripercuote sulle prime vie gastrointestinali provocando il reflusso);
- Virus erpetici (CMV, EBV, HHV-7, HHV-8) sembra possano avere un ruolo sia nella fase iniziale che nella fase di progressione;

DIAGNOSI

In presenza di una sospetta ILD, lo pneumologo non lavora autonomamente, ma ogni paziente deve essere seguito da più figure specialistiche che coadiuvano nel raggiungimento della diagnosi più sicura e precisa possibile. Questo lavoro è svolto attraverso le riunioni multidisciplinari, strumenti molto importanti non solo nella fase iniziale del procedimento diagnostico, ma anche nella rivalutazione del caso per confermare o eventualmente cambiare la diagnosi. È, infatti, sempre consigliato valutare i casi con "evoluzione non coerente con la diagnosi effettuata" [2].

ANAMNESI

Il primo passo per diagnosticare una interstiziopatia polmonare è sicuramente l'anamnesi. Questa risulta molto importante per rilevare eventuali elementi che possono indirizzare la diagnosi verso una forma secondaria e non idiopatica, come ad esempio la familiarità per tali patologie, il contatto con sostanze pneumotossiche, l'esposizione al fumo di sigaretta (attivo o passivo) e la presenza di segni e sintomi collegabili ad altre patologie come connettiviti o vasculiti.

CLINICA ED ESAME OBIETTIVO

Il quadro clinico è caratterizzato più frequentemente da dispnea progressiva (prima sotto sforzo e successivamente a riposo), tosse secca ed astenia, talvolta, nei casi più gravi, può presentarsi anche dolore toracico ed emottisi o emoftoe.

L'esame obiettivo polmonare può caratterizzarsi per l'assenza di segni oppure, nella maggior parte dei casi, per la presenza di crepitii secchi "a velcro" bibasali. Nonostante ciò, non ci si deve limitare al solo distretto toracico poichè, a livello articolare e cutaneo, si possono riscontrare segni suggestivi di comorbidità e quindi di interstiziopatie secondarie come porpore (tipiche delle vasculiti), lupus pernio o eritema nodoso (suggestivi di sarcoidosi), mechanic hands e fenomeno di Raynaud (caratteristici delle connettiviti).

ESAMI DI LABORATORIO

Questa tipologia di esami è molto utile quando si vuole escludere la presenza di unaILD secondaria; vengono, infatti, svolti in caso di sospetto di connettiviti [anticorpi anti-nucleo (ANA), antigeni nucleari estraibili (ENA), fattore reumatoide (FR), anticorpi anti citrullina (anti-CCP), anticorpi anti miosite], vasculiti (ANCA), polmonite da ipersensibilità (precipitine) e nei casi di sarcoidosi ["calcemia, calciuria ed enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)"]^[2].

PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

Nella maggior parte dei casi le prove di funzionalità respiratoria nei pazienti conILDs presentano un deficit funzionale di tipo restrittivo [indice di Tiffenau (volume espiratorio massimo in un secondo o VEMS/ capacità vitale forzata o FVC) > 70%

con una capacità polmonare totale (TLC) < 80%] e una diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) < 80%, anche se la sarcoidosi e le patologie cistiche si possono manifestare con un deficit di tipo ostruttivo (VEMS/FVC < 70%).

Per quanto riguarda il test del cammino dei 6 minuti, che rappresenta una prova di sforzo a bassa intensità, durante l'esecuzione, questi pazienti possono presentare una desaturazione (SpO₂ < 90%).

IMAGING

RADIOGRAFIA STANDARD DEL TORACE

La radiografia standard del torace, nonostante abbia ridotte sensibilità e specificità, è uno strumento importante per giungere alla diagnosi di interstiziopatia polmonare. È possibile, infatti, osservare delle “alterazioni reticolo-micronodulari bilaterali e riduzione dei volumi polmonari” [2], ma, se non si dovessero rilevare tali reperti radiologici, non si dovrebbe comunque fermare l'iter diagnostico nel caso in cui siano presenti segni o sintomi suggestivi di ILD.

TAC TORACE AD ALTA RISOLUZIONE (HRTC)

La HRTC è uno strumento molto più utile rispetto alla semplice radiografia poichè, oltre ad essere più accurata, permette di distinguere i vari tipi di lesioni e pattern radiologici delle ILDs.

Per valutare una HRTC è molto importante seguire tre passaggi e valutare:

1. Il pattern dominante delle lesioni polmonari (reticolare, nodulare, alveolare, cistico);
2. La distribuzione a livello del lobulo secondario (centrolobulare, perilinfatico, random);
3. La “distribuzione spaziale all'interno del polmone (zone superiori o inferiori, zone centrali o periferiche)” [2].

Pattern reticolare. Questa condizione è caratterizzata da un ispessimento interstiziale intra- o interlobulare e può essere distinto in:

- Reticolazione liscia: caratterizzata dalla presenza di liquidi all'interno dei setti interlobulari (ad esempio edema polmonare ed amiloidosi);
- Reticolazione nodulare: presenta una componente micronodulare che causa un ispessimento dell'interstizio (linfangite carcinomatosa, sarcoidosi);
- Reticolazione irregolare: caratterizzata dalla presenza di tessuto fibroso nei setti che comporta alterazioni strutturali interstiziali (tipico di quasi tutte le fibrosi polmonari nelle fasi iniziali).

Pattern nodulare. Questa lesione è dovuta alla presenza di micronoduli/noduli, di dimensioni inferiori a 3mm, nel parenchima polmonare che, in base alla loro posizione, possono suddividersi in:

- “Noduli pavidi di pleura” [2] (centrolobulari): distanti da pleura e dai setti interlobulari (polmonite da ipersensibilità acuta, interstiziopatia linfocitaria (LIP), istiocitosi a cellule di Langerhans);
- “Noduli avidi di pleura” [2] (perilinfatici): i noduli si posizionano a livello delle scissure e della pleura, “lungo il profilo dei vasi e dei bronchi” [2] (sarcoidosi, LIP);
- “Noduli indifferenti di pleura” [2] (random): noduli posizionati casualmente all'interno del parenchima (tubercolosi miliare, metastasi).

Un reperto radiologico particolare, in questo pattern, è il cosiddetto “albero in fiore” o “tree in bud” in inglese, riscontrato talvolta nelle infezioni endobronchiali, caratterizzato dall'interessamento del lume del bronchiolo e degli alveoli vicini, che si manifesta alla HRTC con “opacità lineari ramificate che terminano con noduli a margini sfumati” [2].

Pattern alveolare. Tale lesione è caratterizzata dalla presenza di opacità a livello del parenchima polmonare causate dalla presenza di materiale omogeneo all'interno degli alveoli. In base alla gravità della condizione si distinguono due situazioni che, talvolta, possono coesistere:

- Ground glass (vetro smerigliato): riempimento parziale, può esprimere la presenza di una patologia attiva e potenzialmente reversibile;

- Consolidamento: riempimento completo, non si vedono i vasi sottostanti e si parla di broncogramma aereo.

Quando è maggiore il danno bronchiolare rispetto a quello alveolare, alla HRTC si vedranno dei segni di “intrappolamento aereo (air trapping)” [2] come aree più nere a livello distale con vasi dal numero minore e dal calibro ridotto “a causa della vasocostrizione ipossica” [2]; le aree normali appariranno, invece, iperdense a causa dell’iperperfusionione.

Talvolta, il pattern alveolare può sovrapporsi al pattern reticolare andando a formare il cosiddetto crazy paving, riscontrabile, ad esempio, nella polmonite eosinofila e in un’altra particolare forma di polmonite causata da *Pneumocystis jirovecii*, in alcuni casi più rari di tumore polmonare o nell’emorragia alveolare.

Pattern cistico. È caratterizzato da spazi aerei multipli, dilatati e anomali all’interno del parenchima. Le cisti possono avere parete e disposizione variabili in base al reperto radiologico:

- Nell’enfisema centrolobulare la distribuzione è random, la parete è assente ed è valutabile l’arteriola centrolobulare a causa di una iperdensità centrale;
- Nell’enfisema parasettale sono presenti delle pareti molto sottili e le cisti si localizzano in sede subpleurica;
- Nell’enfisema panlobulare si ha un allargamento diffuso degli alveoli con setti di difficile individuazione;
- Nelle bronchiectasie cistiche, le cisti si aggregano a formare una struttura simile ad un “grappolo”;
- Nel polmone a favo d’ape (honeycombing), tipico delle fasi avanzate dell’evoluzione delle ILDs fibrosanti, le cisti si raggruppano in uno o più strati; in alcuni casi, possono anche essere associate a “bronchiectasie e bronchiolectasie da trazione” [2].

Nonostante la distinzione tra questi pattern sia la parte più importante nella valutazione della HRTC, alcune interstiziopatie possono non essere distinguibili sulla base di questi quadri, perciò, in tali condizioni, la distribuzione spaziale della lesione acquisisce un’importanza molto elevata ai fini della diagnosi.

ANATOMIA PATOLOGICA

LAVAGGIO BRONCOALVEOLARE (BAL)

Il lavaggio broncoalveolare è una tecnica molto utile che permette di raccogliere campioni di liquido instillato nelle vie aeree profonde, altrimenti non valutabili visivamente attraverso il broncoscopio [11]. In questa procedura si inserisce lo strumento selettivamente a livello di un bronco lobare (solitamente bronco medio o lingula) e si instilla soluzione fisiologica; il liquido viene poi aspirato dal broncoscopio per raccogliere cellule, batteri e altre particelle presenti. La valutazione al microscopio dell'aspirato, nel percorso diagnostico delle ILDs, è utile per escludere malattie infettive o oncologiche. In alcuni casi, però, il BAL può avere un ruolo diretto nella diagnosi, come ad esempio con berilliosi, proteinosi alveolare, polmonite eosinofila e alveolite emorragica; in altri, invece, può essere suggestivo ma non diagnostico come in presenza di polmonite da ipersensibilità (HP), pneumoconiosi e sarcoidosi.

BIOPSIA TRANSBRONCHIALE (TBB) E BIOPSIA POLMONARE CHIRURGICA

La biopsia è uno strumento molto utilizzato nell'iter diagnostico delle ILDs, soprattutto nei casi di diagnosi incerta. La biopsia polmonare transbronchiale è una procedura tramite la quale si preleva un campione di parenchima polmonare vicino al bronco mediante l'utilizzo di un forcipe inserito nel broncoscopio [11]. In questo caso, risulta utile il fluoroscopio, che utilizza raggi x per segnalare su uno schermo "la presenza di strutture interne all'organismo" [11]; può, infatti, ridurre il rischio di perforare il polmone, diminuendo, quindi, il rischio di pneumotorace. In caso di lesioni non a disposizione broncocentrica, risulta, invece, necessaria la biopsia polmonare chirurgica che "prevede una o più incisioni tra le costole e l'inserimento [...] della strumentazione necessaria" [12]. Con questa metodica il materiale prelevato è sicuramente di maggiori dimensioni rispetto a una biopsia transbronchiale e risulta più semplice raggiungere una diagnosi definitiva di ILD.

MEETING MULTIDISCIPLINARE

Come ci si potrebbe aspettare, al fine di eseguire una diagnosi accurata di ILD, gli aspetti clinici, radiologici, istopatologici devono essere presi in considerazione e analizzata durante discussioni multidisciplinari (MMD) tra clinici esperti nel campo delle ILD. La strutturata interazione tra le varie discipline coinvolte nella diagnosi di ILD (pneumologo, radiologo, patologo ed eventualmente reumatologo) è stata istituita per migliorare il corretto inquadramento diagnostico [13,14]. Alcuni studi hanno dimostrato che dopo un attento scambio di opinioni tra le figure professionali coinvolte nel MDD, la diagnosi finale spesso differisce dalla diagnosi iniziale ipotizzata dal singolo medico. Questo è particolarmente importante quando i modelli radiologici e istopatologici non sono concordanti. Inoltre, la discussione multidisciplinare spesso consente il raggiungimento di una diagnosi definitiva di ILD senza che il paziente debba sottoporsi ad indagini di secondo livello quali la biopsia in broncoscopia o in chirurgia.

PROGNOSI

Raggiungere un corretto inquadramento diagnostico di ILD è fondamentale perché la prognosi nelle ILDs è piuttosto varia, in particolare è positiva nelle interstiziopatie temporanee, mentre è negativa in pazienti con interstiziopatia cronica. Oltre a questo, ci sono alcuni fattori che si associano maggiormente ad una prognosi sfavorevole [2]:

- Presenza di fibrosi estesa alla HRCT;
- Importante deficit funzionale alla spirometria;
- Sviluppo di ipertensione polmonare;
- Presenza di comorbidità.

La sopravvivenza a 5 anni è compresa tra il 20% e più del 90%, perciò l'accuratezza e la tempestività della diagnosi sono fondamentali per riuscire ad ottenere una prognosi migliore nonostante in circa il 10-20% dei casi la diagnosi non si raggiunga e il quadro rimanga comunque "inclassificabile" [15].

TERAPIA

La terapia è più efficace in presenza di un quadro maggiormente infiammatorio e con minor presenza di fibrosi e si basa prevalentemente sull'utilizzo di corticosteroidi e altri farmaci immunosoppressori.

Nei casi di ILDs con un quadro fibrotico progressivo sono indicati anche farmaci antifibrosanti, ovvero Nintedanib e Pirfenidone. L'efficacia di questi due farmaci è la stessa e la scelta va fatta sulla base di alcune caratteristiche, ovvero:

- Il pirfenidone viene somministrato in pazienti affetti esclusivamente dalla forma idiopatica di fibrosi polmonare (IPF) con:
 - Età compresa tra i 40 e gli 80 anni;
 - DLCO > 35%;
 - FVC > 50%.

È controindicato nei pazienti con insufficienza renale grave e/o insufficienza epatica. Gli effetti collaterali sono principalmente rash cutaneo e nausea.

- Il Nintedanib viene utilizzato in pazienti con IPF oppure nelle ILD secondarie che abbiano dimostrato un andamento progressivo nell'ultimo anno nonostante la terapia di fondo [16]. Nei pazienti IPF i criteri minimi di prescrivibilità sono:
 - Età > 40 anni;
 - DLCO > 30%;
 - FVC > 50%.

In questo caso, il farmaco è controindicato solamente in caso di insufficienza epatica (Child-Pugh B/C) e i principali effetti collaterali sono vomito, nausea e diarrea. Va evitata, inoltre, la cosomministrazione con farmaci che inibiscono il citocromo CYP3A4 poichè è necessario per il metabolismo del Nintedanib.

Altri strumenti che possono essere utilizzati sono l'ossigenoterapia (a riposo e/o sotto sforzo in base a quando il paziente manifesta una desaturazione con SpO₂ < 90%) e vaccinazioni (prevalentemente antinfluenzale e antipneumococcica).

Per quanto riguarda le forme progressive, queste opzioni terapeutiche possono solamente ridurre e rallentare la progressione della patologia, ma l'unico trattamento che può portare ad una guarigione completa è il trapianto polmonare.

DISTINZIONE TRA ILD PRIMARIA E SECONDARIA

Le interstiziopatie polmonari, come detto precedentemente, si distinguono in primitive e secondarie (Figura 1). Tra le primitive, le principali sono:

- Fibrosi polmonare idiopatica;
- Polmonite interstiziale non specifica (NSIP) idiopatica.

Per quanto riguarda, invece, le ILDs secondarie, le più diffuse sono:

- ILDs da sostanze inalanti (asbestosi e silicosi);
- ILDs da farmaci;
- ILDs da patologie autoimmuni dette anche ILD associate a connettivopatie (CTD-ILDs).

Tra le forme granulomatose, invece, una interstiziopatia molto importante è la sarcoidosi, caratterizzata dalla presenza di granulomi non necrotizzanti [17].

FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA (IPF)

La fibrosi polmonare idiopatica è la seconda pneumopatia infiltrativa diffusa più frequente dopo la sarcoidosi, interessa maggiormente il sesso maschile e l'età avanzata e si caratterizza per un andamento cronico e progressivo. È una rara interstiziopatia di tipo progressivo con "incidenza di 2.3-5.3/100000 persone" [2] e una "prevalenza di 12.6-35.5/100000" [2].

EZIOPATOGENESI

Nonostante la IPF sia una patologia ad eziologia sconosciuta, alla base sembra esserci un'interazione tra fattori ambientali e genetici che porta ad un'attività eccessiva dei fibroblasti con deposizione di materiale fibrotico a seguito di "un danno a livello dell'epitelio alveolare" [2]. Esistono, tuttavia, anche forme familiari

associate ad un'insorgenza precoce e caratterizzate da mutazioni autosomiche dominanti di alcuni geni di proteine delle telomerasi (TERT e TERC) e del surfattante (SFTPA2 e SFTPC).

CLINICA ED ESAME OBIETTIVO

A livello clinico, la malattia si manifesta prevalentemente con tosse secca e dispnea ingravescente. All'esame obiettivo, invece, si possono rilevare crepitii secchi "a velcro" bibasali e, talvolta, ippocratismo digitale.

DIAGNOSI

In questo caso, la diagnosi è di esclusione e, nella fase iniziale, è necessario valutare:

1. Anamnesi: devono essere assenti esposizioni a sostanze e/o farmaci pneumotossici. Il paziente tipicamente affetto da IPF è maschio, anziano e grande fumatore;
2. Clinica;
3. Esame obiettivo;
4. Spirometria: si presenta con deficit di tipo restrittivo con riduzione della DLCO, il test del cammino è alterato soprattutto nelle fasi più tardive;
5. Esami ematici: necessari per escludere altre possibili malattie (in particolare, per le connettiviti si valutano ANA, anticitrullina, ENA, antimiosite e fattore reumatoide).

Nel caso di un "non corretto contesto clinico" [2] oppure in presenza di un "corretto contesto clinico" [2] ma assenza di un pattern radiologico di interstiziopatia "usuale" (usual interstitial pneumonia, UIP in inglese) tipico o probabile, sarà necessario ricorrere alla biopsia polmonare chirurgica e, successivamente, discutere il risultato con altri specialisti per poi convalidare o meno la diagnosi di IPF. Se, invece, ad un adeguato contesto clinico si associa anche un pattern radiologico UIP certo o probabile, si può direttamente confermare la diagnosi senza la necessità di ulteriori esami (Figura 2).

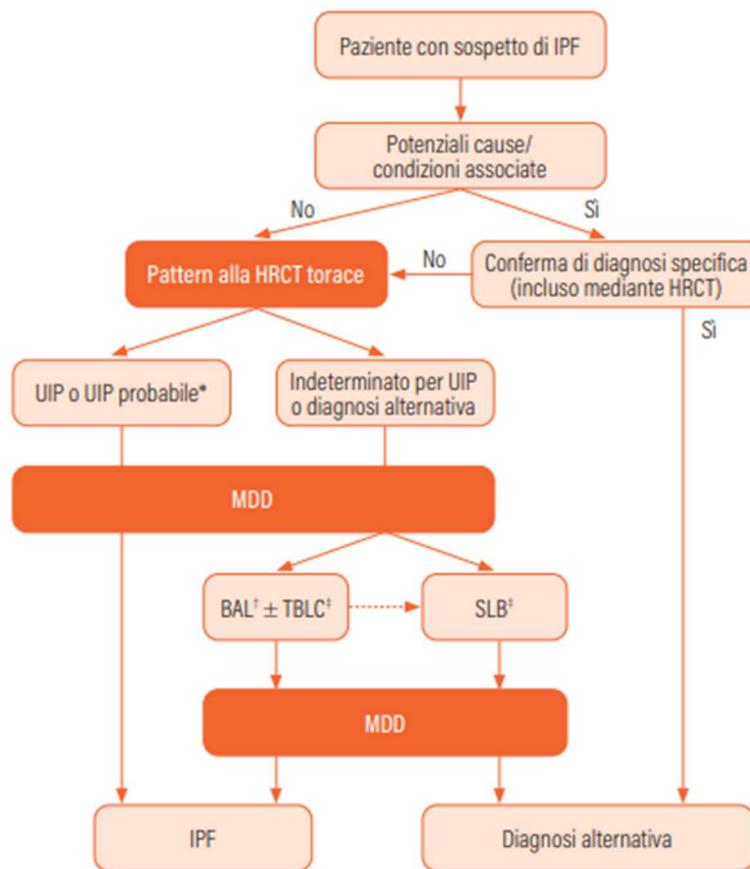


Figura 2. Algoritmo diagnostico in caso di sospetta IPF [16].

IMAGING

La parte più importante è sicuramente rappresentata dall'imaging. In particolare, la radiografia del torace, sebbene poco sensibile, può rilevare un “quadro reticolare diffuso a prevalenza basale” [2] con profili mediastinici irregolari, ma l'esame strumentale più utile e preciso è la HRCT. Questa, infatti, può identificare tre principali pattern:

- UIP tipico (Figura 3): quadro reticolare con segni di bronchiectasie da trazione e honeycombing (soprattutto nella porzione periferica e con aumento in direzione craniocaudale);
- UIP probabile: quadro reticolare con segni di bronchiectasie, ma senza honeycombing;
- UIP indeterminato: lesioni fibrotiche con una distribuzione variabile e “modeste alterazioni indicative di non UIP pattern” [2].

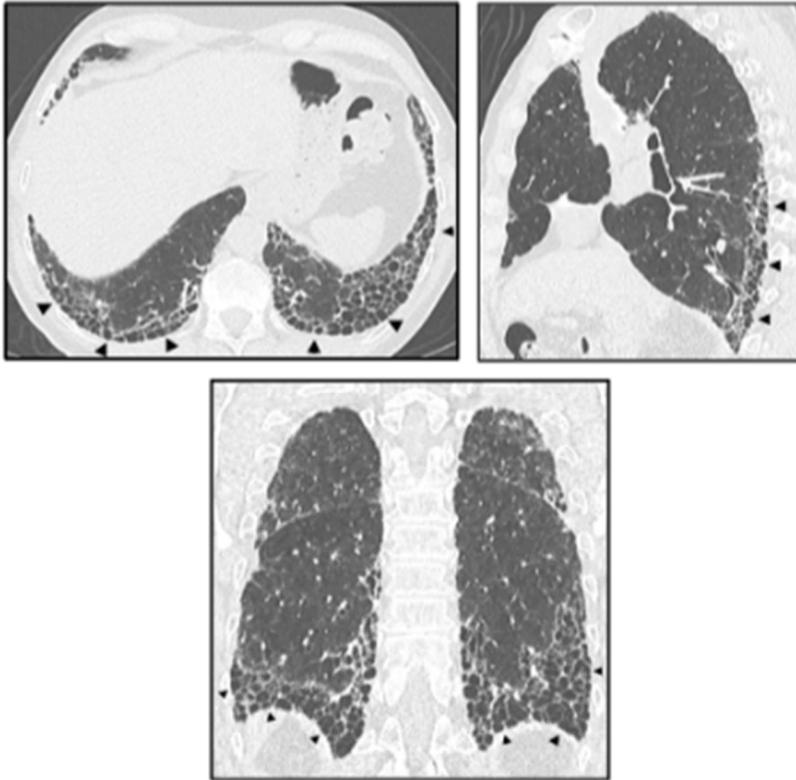


Figura 3: Pattern radiologico di UIP tipico, caratterizzato da ispessimento reticolare subpleurico, bronchiectasie da trazione e honeycombing (frecche nere) [16].

BIOPSIA POLMONARE CHIRURGICA O BIOPSIA TRANSBRONCHIALE

Nella maggior parte dei casi, si utilizza la biopsia polmonare poichè la TBB ha una sensibilità molto inferiore. I pattern che si possono rilevare sono:

- UIP certo: presenza di fibrosi interstiziale solitamente associata ad honeycombing e foci fibroblastici; la distribuzione è subpleurica o parasettale;
- UIP probabile: presenza del solo honeycombing oppure fibrosi interstiziale densa con “alterazione strutturale parenchimale e frequente honeycombing, rari o assenti foci fibroblastici” [2];
- UIP indeterminato: alterazioni fibrotiche maggiormente suggestive di un pattern non UIP oppure di UIP non in presenza di IPF (ad esempio in caso di granulomi o iperplasia linfoide di basso grado);

- Pattern associato a diagnosi alternative: presenza di UIP con segni fortemente indicativi di una diagnosi alternativa oppure assenza di UIP.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La IPF viene posta in diagnosi differenziale con:

- Connettiviti, più frequenti nelle giovani donne, in questo caso, per la loro esclusione, sono utili gli esami ematici;
- Interstiziopatia polmonare non specifica (NSIP) fibrosante: presenta una “maggiore estensione di aree a vetro smerigliato e da risparmio subpleurico”³ oltre ad avere delle reticolazioni più omogenee e bronchiectasie maggiormente centrali;
- Tossicità da farmaci, escludibile grazie all’anamnesi;
- HP cronica: solitamente assente nei fumatori, le lesioni fibrotiche si localizzano prevalentemente “ai campi medi e superiori” [2] e si caratterizza anche per la presenza di “noduli sfumati centrolobulari ed air trapping” [2];
- Sarcoidosi: presenta alterazioni fibrotiche prevalentemente ai lobi superiori, raramente si associa ad honeycombing;
- Asbestosi: all’anamnesi il paziente presenta esposizione ad amianto, rilevabile anche attraverso il BAL.

EVOLUZIONE E PROGnosi

La IPF è una malattia progressiva caratterizzata da un decorso imprevedibile. La progressione può essere di due tipologie (Figura 4):

- Rapida: è caratterizzata da un peggioramento rapido e da una prognosi maggiormente sfavorevole; può essere di natura idiopatica oppure manifestarsi in seguito ad alcuni trigger (come, ad esempio, infezioni oppure l’utilizzo di farmaci pneumotossici);
- Lenta: è caratterizzata da un peggioramento graduale della sintomatologia, della spirometria e della HRTC.

La sopravvivenza a tre anni, in assenza di terapia, si attesta attorno al 50% e i fattori prognostici sfavorevoli sono legati al peggioramento della sintomatologia

dispnoica, della funzionalità respiratoria (soprattutto FVC% e DLCO%) e della HRTC (aumento dell'estensione della fibrosi).

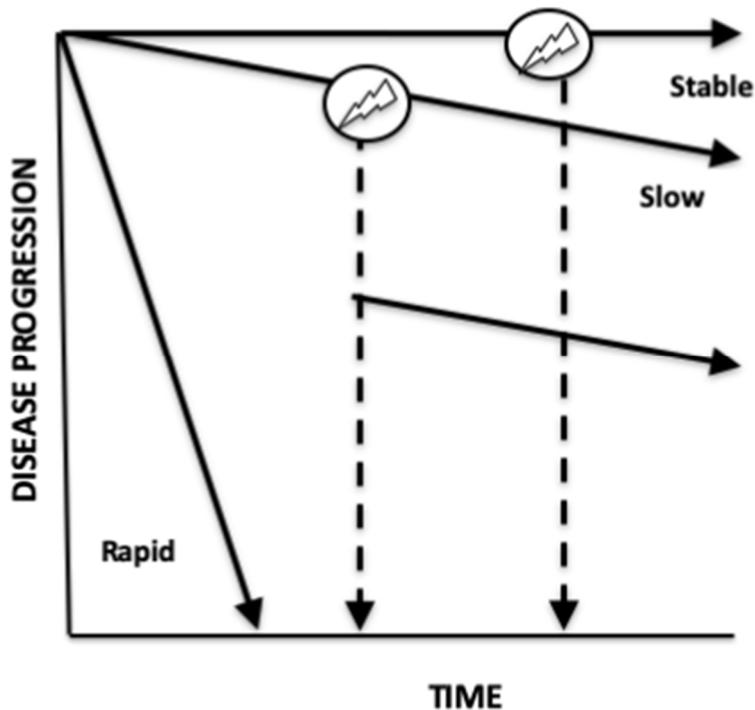


Figura 4: Andamento clinico della IPF.

TERAPIA

La terapia si basa sull'utilizzo degli antifibrotici (Nintedanib o Pirfenidone), farmaci che rallentano il decorso della IPF, ma non portano alla guarigione. Può essere utile anche seguire un percorso di fisioterapia respiratoria (soprattutto nelle fasi iniziali) e la vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica.

L'unica terapia, invece, che porta a risoluzione è il trapianto polmonare.

POLMONITE INTERSTIZIALE NON SPECIFICA IDIOPATICA (NSIP)

La NSIP è una interstiziopatia che si manifesta maggiormente nei soggetti non fumatori e può essere sia secondaria (connettivopatia specie la sclerodermia o tossicità da farmaci) oppure idiopatica. La NSIP idiopatica si manifesta

principalmente con un'età compresa tra i 50 e i 60 anni e ha una prevalenza di circa 1-9/100000.

EZIOPATOGENESI

Per quanto riguarda l'eziopatogenesi delle forme idiopatiche, non vi è alcuna certezza; esistono, però, dei casi di NSIP legati a “mutazioni del gene della proteina C del surfattante” [2]. Non sembra esservi alcun legame con il tabagismo.

CLINICA ED ESAME OBIETTIVO

A livello clinico la malattia è caratterizzata da una sintomatologia progressiva e si manifesta prevalentemente con dispnea e tosse secca. All'esame obiettivo si possono rilevare crepitii bibasali e "squeaks", ovvero “rumori di apertura bronchiolare” [2].

DIAGNOSI

Nella NSIP idiopatica, il processo diagnostico inizia con la valutazione del quadro clinico, dell'esame obiettivo e dalla spirometria (deficit di tipo restrittivo con riduzione della DLCO). Se questi sono suggestivi, si svolge una HRTC per valutare il pattern radiologico: se non si presenta un pattern NSIP, si esclude la NSIP idiopatica; se, invece, il quadro è compatibile, si devono escludere le malattie sottostanti (prevalentemente connettiviti ed esposizione a farmaci/agenti pneumotossici) ed eseguire una biopsia polmonare chirurgica per confermare la diagnosi.

IMAGING

Come detto precedentemente, uno strumento molto importante è la HRTC, che evidenzia “opacità a vetro smerigliato, reticolazioni e bronchiectasie da trazione” [2] alla periferia dei lobi inferiori. Il quadro a vetro smerigliato è l'alterazione caratteristica di NSIP ed è tipica della variante cellulata; al contrario, le reticolazioni e le bronchiectasie caratterizzano maggiormente il quadro fibrosante. Raramente si può presentare un quadro di honeycombing.

BIOPSIA POLMONARE CHIRURGICA

In questo caso, l'utilizzo della biopsia transbronchiale è limitato, mentre la biopsia polmonare rappresenta il gold standard. Questa può rilevare due pattern:

- Pattern cellulato: fibrosi modesta/assente, presenza di “infiltrato linfoplasmacitario lieve o moderato, [...] iperplasia degli pneumociti di tipo II” [2], aggregati linfoidi;
- Pattern fibrosante: più frequente del precedente, è caratterizzato da un quadro di fibrosi interstiziale più preponderante e un lieve infiltrato linfocitario. Talvolta, può essere presente un quadro di honeycombing.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Anche in questo caso, per la diagnosi, è necessario escludere alcune patologie che devono essere poste in diagnosi differenziale con la NSIP idiopatica:

- NSIP associata a connettiviti: presenta un diverso quadro istopatologico rispetto alla forma idiopatica;
- NSIP da farmaci: si esclude con un'anamnesi farmacologica accurata;
- HP cronica: è utile eseguire la rilevazione delle precipitine sieriche (positive in caso di HP), ma le principali differenze si rilevano a livello istologico e radiologico;
- IPF: si presenta con maggiore honeycombing e scarsa presenza di aree ground-glass.

EVOLUZIONE E PROGNOSE

L'evoluzione è variabile e viene valutata attraverso la spirometria, l'imaging e la clinica; in questo caso, si ha una progressione della malattia se vi è “un calo di FVC o TLC > 0 = a 10% a 3-6 mesi” [2], una riduzione della DLCO, un peggioramento del rendimento nel test del cammino, comparsa di ipertensione polmonare o un peggioramento del quadro alla HRCT. All'interno di questo quadro, si possono sviluppare delle fasi accelerate caratterizzate da un “rapido peggioramento clinico” [2] e radiologico.

La prognosi è solitamente favorevole, “con una sopravvivenza a 5 anni dell'82%” [2] e, in seguito all'inizio della terapia adeguata, si può arrivare anche alla

remissione completa. In una minore percentuale di casi si ha una progressione fino alla morte per insufficienza respiratoria.

TERAPIA

La terapia prevede l'utilizzo di corticosteroidi per via sistemica associati, talvolta, a farmaci immunosoppressori come azatioprina e ciclofosfamide. Nei casi più lievi, invece, si può seguire l'approccio "watch and wait".

ASBESTOSI

L'asbestosi è una malattia polmonare cronica fibrosante causata dall' "esposizione prolungata a fibre di asbesto per via aerea" [2] che si caratterizza per una lunga latenza. Questa malattia si manifesta soprattutto nei soggetti che hanno avuto un'esposizione lavorativa all'asbesto e, nonostante ci siano, soprattutto nei paesi più sviluppati, restrizioni legate all'utilizzo del materiale, le persone esposte sono circa 125 milioni con una stima di 107000 decessi annuali. Parallelamente, può svilupparsi il mesotelioma pleurico, un tumore molto grave ad alto tasso di mortalità, anch'esso associato all'amianto.

EZIOPATOGENESI

Le fibre di amianto implicate nell'asbestosi sono due: serpentine (crisotilo, a forma ondulata) e anfiboli (crocidolite, a forma allungata); queste, quando inalate, si depositano a livello del parenchima polmonare provocando un "danno citotossico diretto" [2] e un'inflammatione prolungata a causa dell'incapacità dei macrofagi di eliminarli. In seguito, a causa di questo processo, si svilupperanno "fibrosi o neoplasie polmonari/pleuriche" [2].

CLINICA ED ESAME OBIETTIVO

Il quadro clinico si caratterizza per la presenza di dispnea da sforzo e, prevalentemente nei pazienti fumatori, tosse ed espettorato. L'esame obiettivo può essere negativo nelle fasi iniziali, ma più tardivamente si caratterizza per la presenza di crepitii bibasali e, in caso di insufficienza respiratoria, ippocratismo digitale; nei casi più gravi possono presentarsi ipertensione polmonare e scompenso cardiaco.

DIAGNOSI

La diagnosi si basa, inizialmente, sulla storia clinica, l'esame obiettivo e radiografia (RX) del torace; in particolare, alla radiografia si possono rilevare alterazioni nodulari e reticolari prevalentemente nella porzione posteriore ai campi medi e inferiori e, in alcuni casi, interessamento pleurico con ispessimenti calcifici. Se il quadro è suggestivo di asbestosi, si continua con la HRTC che, se positiva, presenta un interessamento interstiziale fibrosante e, nelle fasi avanzate, "fibrosi intralobulare e interlobulare" [2], placche pleuriche e honeycombing. Se la TC è positiva, si può fare diagnosi; se, invece, non è suggestiva, si esegue il BAL per valutare la presenza dei corpi d'asbesto.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Le principali patologie che vengono poste in diagnosi differenziale sono:

- IPF: questa malattia ha una distribuzione delle lesioni più basale e subpleurica;
- NSIP: in questo caso è maggiormente interessata la parte polmonare inferiore;
- HP fibrosante: può essere utile, per l'esclusione, la valutazione delle precipitine sieriche;
- ILD da farmaci: è necessaria un'anamnesi accurata;
- Fibrosi da malattie autoimmuni: si escludono prevalentemente con gli esami ematici e i segni clinici suggestivi.

EVOLUZIONE E PROGnosi

L'asbestosi è una malattia cronica che progredisce lentamente portando, nella fase finale, solo in alcuni pazienti, ad insufficienza respiratoria. I principali fattori prognostici negativi sono la grave condizione di partenza della malattia alla diagnosi e l'esposizione prolungata alle fibre di asbesto e al fumo di sigaretta.

TERAPIA

Non si conosce una terapia specifica e utile per l'asbestosi, perciò l'approccio attuale si basa prevalentemente sul controllo dei sintomi e sul miglioramento della

qualità della vita [18]. È necessario evitare l'esposizione alle fibre di asbesto e al tabacco. Sono in corso dei trial per valutare l'efficacia di farmaci antifibrosanti.

SILICOSI

La silicosi è una malattia polmonare causata dall'inalazione di polvere di silice cristallina e si caratterizza, a differenza dell'asbestosi, per una latenza variabile. Si tratta di una malattia prevalentemente lavorativa che può essere acuta o cronica e la cui incidenza si sta riducendo grazie a delle regolamentazioni più stringenti, nonostante resti una malattia piuttosto frequente nei paesi meno sviluppati.

EZIOPATOGENESI

L'eziopatogenesi è molto simile a quella dell'asbestosi. La silice può presentarsi in due forme: cristallina (maggiormente tossica) e amorfa. Queste vengono inalate e, a livello polmonare, sono fagocitate dai macrofagi che, non riuscendo ad eliminarle, producono citochine e mediatori provocando un'inflammatione cronica che evolve, successivamente, in fibrosi.

CLINICA ED ESAME OBIETTIVO

I sintomi sono principalmente dispnea da sforzo, tosse e astenia; vi è, però, una differenza legata alla temporalità:

- Nella forma acuta questi si manifestano in un periodo che va da poche settimane ad un anno dall'esposizione;
- Nella cronica, i sintomi si esplicano tra i 10 e i 30 anni dopo l'esposizione.

All'esame obiettivo toracico si possono rilevare crepitii ai campi medi e, talvolta, "sibili e ronchi respiratori" [2]; l'ippocratismo digitale si manifesta solamente nei casi più gravi con insufficienza respiratoria.

DIAGNOSI

Nella fase iniziale ci si basa soprattutto su anamnesi (il paziente rivela un'esposizione al silicio), esame obiettivo e RX torace, che evidenzia la presenza, a livello dei campi medi e superiori, di noduli circoscritti con un diametro inferiore ad 1 cm (nelle fasi più avanzate possono progredire ad addensamenti, nei casi più

gravi anche con cavitazioni) e linfonodi ilari calcifici. Successivamente, se questi esami sono positivi, si effettua una HRTC: questa deve confermare la presenza di nodulazioni e linfonodi ingrossati e danneggiati. Se l'esame è positivo, si può fare diagnosi di silicosi; nel caso sia negativa, è necessario ricorrere al BAL o alla biopsia per rilevare l'eventuale presenza dei corpi di silicio.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Le principali patologie con cui la silicosi viene posta in diagnosi differenziale sono:

- Sarcoidosi: in questo caso i noduli parenchimali non sono escavati;
- Altre pneumoconiosi (tra cui l'asbestosi): è possibile escludere questa patologia se sono assenti i corpi di asbesto;
- HP fibrosante: presenta un interessamento parenchimale non nodulare e si possono rilevare le precipitine sieriche;
- ILD da farmaci: è necessaria un'anamnesi accurata;
- ILD da malattie autoimmuni: sono necessari gli esami ematici;
- Infezione tubercolare.

EVOLUZIONE E PROGNOSI

La silicosi è una patologia che può arrivare a coinvolgere gran parte del parenchima polmonare con una fibrosi massiva [19]. La forma acuta è caratterizzata da una prognosi peggiore rispetto alla forma cronica che, invece, ha una progressione più lenta.

TERAPIA

Non esiste una terapia specifica per la silicosi, perciò è necessario evitare di esporsi alle fibre di silice e, in alcuni casi, si utilizzano dei farmaci per il trattamento dei sintomi e per il miglioramento della qualità di vita. I corticosteroidi a basso dosaggio vengono somministrati nella condizione cronica, ma il loro ruolo è ancora dubbio nella forma acuta. Il trapianto polmonare è l'unica terapia che può risolvere questa patologia, però si propone quando si è di fronte a "forme avanzate o a rapida progressione" [2].

INTERSTIZIOPATIA SECONDARIA A FARMACI (ILDsf)

La ILDsf è una patologia caratterizzata da un danno a livello dell'interstizio polmonare in seguito all'utilizzo di farmaci pneumotossici. L'epidemiologia di questa malattia è sconosciuta, però, allo stato attuale, ci sono più di 200 farmaci che risultano implicati nella patogenesi. In particolare, alcuni di questi sono:

- Amiodarone;
- Vari chemioterapici (tra cui ciclofosfamide, bleomicina e metotrexato);
- Antibiotici (come la nitrofurantoina);
- Leflunomide.

EZIOPATOGENESI

L'eziopatogenesi di questa malattia è in parte sconosciuta. In alcuni casi, come ad esempio in seguito all'assunzione di nitrofurantoina, può svilupparsi un danno tossico diretto alle cellule alveolari con lo sviluppo di un'inflammatione a livello parenchimale e "attivazione di mitogeni" [2]. L'amiodarone, invece, essendo di composizione anfifilica, interferisce con l'attività dei macrofagi innescando un processo infiammatorio. Un altro tipo di danno è, infine, quello immunologico, che è meno frequente e necessita di una predisposizione genetica a causa della quale l'organismo risponde al farmaco come se fosse un agente patogeno.

CLINICA ED ESAME OBIETTIVO

A livello clinico, la malattia si manifesta con tosse secca e dispnea, però, nei casi di ILDsf acuta, si possono presentare dei sintomi sistemici (astenia e febbre), emottisi e dolore toracico. All'esame obiettivo si rilevano "crepitii inspiratori, rantoli subcrepitanti inspiratori bibasali" [2] e ippocratismo digitale (nei casi di insufficienza respiratoria).

DIAGNOSI

All'inizio della diagnosi è necessario fare un'anamnesi accurata (per la terapia con possibili farmaci pneumotossici), valutare il quadro clinico e la spirometria (nella fase iniziale si ha solamente una riduzione della DLCO, successivamente si può rilevare anche un deficit di tipo restrittivo). Nel caso in cui sia forte il sospetto di

una ILDSf, si fa una HRTC: se questa non rileva alcuna interstiziopatia polmonare, si deve solamente seguire il paziente ed eseguire spirometrie annuali di controllo; se, invece, vi è un interessamento interstiziale, è necessario eseguire un BAL (rileverà un “aumento della cellularità”) [2] e/o una biopsia (in cui saranno presenti infiltrato infiammatorio, “granulomi e iperplasia epiteliale”) [2] per confermare la diagnosi.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La malattia viene posta in diagnosi differenziale con le seguenti patologie:

- Infezioni polmonari;
- Polmonite da ipersensibilità (HP);
- ILD secondarie a malattie autoimmuni;
- Sarcoidosi.

È necessario sempre eseguire una corretta anamnesi farmacologica per valutare anche la correlazione temporale con lo sviluppo della malattia polmonare ed escludere le altre malattie.

EVOLUZIONE E PROGNOSE

L'evoluzione clinica di questa patologia è molto variabile. Infatti, se si identifica precocemente il farmaco implicato nella patogenesi, si può arrivare anche ad una restitutio ad integrum nei casi reversibili.

La prognosi è anch'essa variabile e dipende prevalentemente dal quadro e dall'interessamento HRTC, dalla gravità dell'interstiziopatia e della malattia trattata con il farmaco pneumotossico. In questo caso, il pattern UIP implica una prognosi peggiore.

TERAPIA

Il trattamento si basa sulla sospensione e sostituzione della terapia farmacologica pneumotossica. Nelle condizioni più severe è possibile anche somministrare corticosteroidi o, nei casi più gravi, boli steroidei. La terapia di supporto si compone di broncodilatazione, ventilazione non invasiva e ossigenoterapia.

INTERSTIZIOPATIE SECONDARIE A CONNETTIVITI

L'ILD secondaria alle connettiviti contribuisce a determinare una "prognosi sfavorevole aumentandone la morbilità e la mortalità" [20]. Le connettiviti maggiormente associate ad un coinvolgimento polmonare sono artrite reumatoide (AR), miositi infiammatorie idiopatiche (in particolare dermatomiosite, la polimiosite e la sindrome da anticorpi antisintetasi), sclerosi sistemica (ScS), sindrome di Sjogren, connettivite mista e lupus eritematoso sistemico (LES).

Artrite reumatoide (AR). L'AR si caratterizza per la presenza di poliartrite simmetrica e, nei casi più gravi e non trattati, deformità articolare. Nonostante possa avere varie complicazioni di tipo extra-articolare, la principale di queste manifestazioni è quella polmonare i cui sintomi principali sono uguali a quelli delle altre interstiziopatie idiopatiche (dispnea, tosse, astenia generalizzata); Per quanto riguarda le manifestazioni radiologiche alla HRTC dell' interstiziopatia polmonare associata a AR (IP-AR), i principali pattern sono UIP (41-56%, indicatore di una prognosi peggiore per il paziente) e NSIP (30-33%). In questi pazienti, inoltre, la sopravvivenza a 5 anni è del 35,9% e l'interessamento polmonare è la seconda causa di morte in pazienti con AR (al primo si attestano le complicanze cardiache).

Sclerosi sistemica (ScS). La ScS è una patologia autoimmune caratterizzata da alterazioni vascolari, infiammazione e successivamente fibrosi prevalentemente a livello della cute, ma anche in altri organi come polmoni, determinando un quadro di interstiziopatia polmonare (IP). La prevalenza della IP associata a ScS si assesta tra il 50% e il 65%. Tipico è anche il coinvolgimento di apparato digerente, cuore e reni. La patogenesi della IP-ScS prevede una risposta autoimmune in seguito ad un danno a livello alveolare o vascolare; vengono quindi richiamati i fibroblasti che, maturati in miofibroblasti, producono matrice extra-cellulare che porta alla formazione di una cicatrice fibrotica. La sintomatologia è caratterizzata da dispnea ingravescente, tosse non produttiva e astenia, ma, nelle fasi iniziali della patologia, i pazienti possono risultare asintomatici. Più frequentemente, IP-ScS ha un andamento stabile, ma in alcuni questo può risultare "rapidamente o lentamente progressivo" [20]; i fattori di rischio per la progressione possono essere legati alla spirometria (FVC < 70%), alla HRTC (coinvolgimento di più del 20% del

parenchima polmonare), alla “presenza di anticorpi anti-topoisomerasi” [20], alla forma di sclerodermia (presenza della variante diffusa) e alla durata della malattia (se questa è maggiore di 5 anni). Alla HRCT i pattern radiologici maggiormente associati sono NSIP (nel 77,5% dei casi) e UIP (7,5%). La sopravvivenza si attesta attorno al 30% a 9 anni dall’esordio per i pazienti che presentano IP-ScS [20].

Miositi infiammatorie idiopatiche (IIM). Le miositi infiammatorie idiopatiche sono un gruppo ampio di patologie caratterizzato da un danno muscolare associato, in alcuni casi, ad un coinvolgimento polmonare e/o cutaneo; in questo gruppo sono presenti la dermatomiosite (DM), la polimiosite (PM), la miopatia necrotizzante immuno-mediata e la miosite da corpi inclusi (la miosite da anticorpi anti-sintetasi è, invece, un sottogenere di PM o DM caratterizzata da miosite, artrite e interstiziopatia polmonare). Oltre ai sintomi legati alla patologia reumatologica (prevalentemente “mani da meccanico” e “piede dello scalatore”), a livello respiratorio le IIM possono manifestarsi con tosse secca, dispnea, polmoniti da microaspirazione, ipoventilazione e atelettasia dovute ad infiammazione e debolezza della muscolatura faringea o respiratoria. Solitamente, il pattern radiologico presente è NSIP, mentre nella sindrome da anticorpi anti-sintetasi è più frequente rilevare “l’associazione tra NSIP e OP, con la presenza di consolidazioni” [20]. Per quanto riguarda la prognosi, in uno studio recente è stata riscontrata una mortalità del 2,6%, 23% e 8% rispettivamente per PM, DMCA e DM; questi decessi sono stati rilevati, in buona parte, a seguito del peggioramento della condizione polmonare.

Lupus eritematoso sistemico. Il LES è una patologia autoimmune caratterizzata da una grande variabilità clinica. A livello respiratorio si manifesta prevalentemente con pleurite, ma si può presentare anche con interstiziopatia con una prevalenza fino al 13%. I principali fattori predittivi legati allo sviluppo di fibrosi polmonare nel LES sono sesso maschile, età avanzata, precedenti episodi di polmonite da LES, lunga durata di malattia ed elevati livelli di proteina reattiva C nel sangue. Non sono ancora stati rilevati, invece, predittori di progressione di malattia. Alla HRCT si rileva più comunemente un quadro di NSIP e non si hanno dati relativi alla prognosi di LES associato ad interstiziopatia polmonare.

Connettivite mista. Si parla di connettivite mista per indicare una condizione patologica caratterizzata dalla coesistenza di due malattie reumatologiche nello stesso paziente. In questo caso, la prevalenza di fibrosi polmonare arriva fino al 67%. Il pattern più comune rilevabile alla HRTC è NSIP e la mortalità a 4,2 anni si attesta al 20,8% “con quadro di fibrosi severa” [20].

SARCOIDOSI POLMONARE

La sarcoidosi polmonare è una malattia granulomatosa sistemica di causa sconosciuta che presenta granulomi non necrotizzanti che colpiscono i polmoni e i linfonodi. Colpisce prevalentemente i soggetti giovani di sesso femminile con un'età minore di 40 anni e ha un'incidenza di circa 3.5-10.9 persone/anno.

EZIOPATOGENESI

L'eziologia è ignota, però è legata ad una “attivazione e proliferazione T linfocitaria (T helper 1)” [2] in risposta all'esposizione ad un antigene sconosciuto che porta alla formazione dei granulomi non necrotizzanti.

CLINICA ED ESAME OBIETTIVO

La presentazione clinica è molto variabile; i sintomi più frequenti sono tosse secca, dispnea e sintomi sistemici (febbre, affaticamento, perdita di peso e dolori articolari). L'esame obiettivo, invece, è normale (crepitii bibasali e ippocratismo digitale sono molto rari).

DIAGNOSI

Per questa malattia si deve fare una diagnosi di esclusione che si basa inizialmente su dati clinici e radiografici; la RX del torace, infatti, può rilevare, in questo caso, delle “infoadenopatie ilo-mediastiniche bilaterali simmetriche” [2]. Se i segni sono tipici o non suggestivi per sarcoidosi si può rispettivamente confermare o escludere la malattia; se, invece, sono suggestivi, si deve effettuare una biopsia per valutare la presenza dei granulomi non necrotizzanti con distribuzione linfatica; se questi sono presenti si deve effettuare la diagnosi differenziale con le cause alternative di granulomatosi e solo successivamente confermare la diagnosi di sarcoidosi.

IMAGING

Un altro esame che può essere utile sia per la diagnosi che per la valutazione cronica del paziente è la HRTC; questa può rilevare noduli di piccole dimensioni con distribuzione perilinfatica, bilaterale, simmetrica e con interessamento maggiore a livello medio-superiore polmonare. Nei casi di sarcoidosi fibrosante, invece, si possono rilevare delle reticolazioni irregolari e bronchiectasie da trazione con perdita di volume polmonare.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi di sarcoidosi è di tipo esclusivo e quindi si pone la malattia in diagnosi differenziale con:

- Infezioni che provocano la formazione di granulomi (tubercolosi, infezioni micotiche);
- Linfomi: in caso di dubbio può essere necessaria una biopsia;
- Istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans: anche in questo caso è utile la biopsia [21];
- Granulomatosi da farmaci e reazione ad agenti inalanti possono essere escluse tramite l'anamnesi;
- HP: in questo caso può essere utile rilevare le precipitine sieriche;
- Linfangite carcinomatosa: il tumore può essere escluso tramite esami di imaging e seguente biopsia.

EVOLUZIONE E PROGnosi

Il decorso della sarcoidosi è variabile. Alcuni pazienti possono avere una forma progressiva fino ad un danno d'organo irreversibile o ad un'evoluzione di tipo fibrotico, altri, invece, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, possono avere una remissione spontanea. La mortalità per questa malattia è dell'1%.

TERAPIA

La terapia di prima linea è composta da corticosteroidi somministrati per via orale. Se questi non sono tollerati oppure insufficienti, allora si passa alla somministrazione

di antimalarici, immunosoppressori o anti-TNF. Ai pazienti con sarcoidosi fibrosante all'ultimo stadio si può proporre il trapianto polmonare.

POLMONITE DA IPERSENSIBILITÀ (HP)

La polmonite da ipersensibilità è una patologia causata da un'alterata risposta immunitaria all'inalazione di agenti ambientali o sostanze chimiche. È una rara interstiziopatia che colpisce maggiormente i non fumatori e la cui incidenza annuale è “di circa 0.9 casi su 100.000 abitanti l'anno” [2]. A seconda che si tratti di una malattia insorta acutamente o cronicamente, si distinguono le forme di polmonite da ipersensibilità fibrosante o non fibrosante.

EZIOPATOGENESI

In questa patologia, alla base della risposta immunitaria vi è la popolazione linfocitaria (T helper 1). La continua esposizione agli antigeni inalanti comporta lo sviluppo di una infiammazione cronica, con conseguente danno e fibrosi del parenchima polmonare a causa della risposta dei linfociti e, probabilmente, di una sottostante componente genetica.

CLINICA ED ESAME OBIETTIVO

A livello clinico, il paziente si presenta con dispnea ingravescente, calo ponderale e tosse cronica. All'esame obiettivo si possono rilevare “crepitii bibasali e squeaks bronchiali” [2] all'auscultazione e, talvolta, cianosi e ippocratismo digitale.

DIAGNOSI

Per diagnosticare HP non fibrosante o fibrosante si valutano inizialmente anamnesi, clinica ed esame obiettivo, però un ruolo importante lo svolge la HRTC. Nella HP non fibrosante le alterazioni radiologiche sono caratterizzate principalmente da noduli centrolobulari e/o aree a tre densità del parenchima ('head-cheese pattern'). Nella HP fibrosante invece, le alterazioni radiologiche suggestive sono le alterazioni reticolari bilaterali e le bronchiectasie da trazione; talvolta può essere presente anche un quadro di vetro smerigliato o honeycombing. In questo caso, tali anomalie si localizzano prevalentemente ai “campi medi e superiori” [2].

A questo punto si valutano l'esposizione e/o la rilevazione delle precipitine sieriche agli esami ematici:

- Se sono positivi e il BAL rileva una linfocitosi > 40%, si può fare diagnosi di HP cronica; se il BAL è negativo, è necessario considerare la VATS.
- Se sono negativi e anche il BAL è negativo si deve considerare la VATS; se il BAL ha una linfocitosi > 40%, la diagnosi è sospetta per HP e si può valutare se eseguire o meno la VATS.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La HP cronica viene posta in diagnosi differenziale con:

- IPF, ha una distribuzione delle lesioni più basale e subpleurica;
- NSIP, ha un quadro maggiormente a vetro smerigliato e l'honeycombing è più raro;
- Fibrosi in seguito a connettiviti, escludibili soprattutto con gli esami ematici.

EVOLUZIONE E PROGNOSI

La HP fibrosante si caratterizza per la sua irreversibilità e per il fatto che possa evolvere verso un'insufficienza respiratoria a prescindere dal fatto che venga cessata l'esposizione all'antigene scatenante. La sopravvivenza è "di 36-50 mesi dalla diagnosi" [2].

TERAPIA

La terapia consiste nell'evitare l'esposizione all'agente scatenante e nella somministrazione di corticosteroidi per via sistemica. Se questi non sono sufficienti, si possono utilizzare immunosoppressori come l'azatioprina. Inoltre, la riabilitazione respiratoria può aiutare i pazienti e, nei casi più gravi, vi è l'indicazione al trapianto polmonare.

DEFINIZIONE DI FIBROSI POLMONARE PROGRESSIVA (PPF)

La fibrosi polmonare idiopatica è per definizione una forma cronica e progressiva. Tuttavia, la pratica clinica ci ha dimostrato che anche altre ILD non IPF possono presentare un cronico peggioramento, caratterizzato da una diminuzione della funzionalità polmonare, ma anche da una risposta inadeguata alle terapie immunomodulatrici e da una mortalità precoce simile a quanto si osserva nei pazienti affetti da IPF [22]. Come descritto nello studio del 2022 di Raghu G. et al [16], in presenza di una ILD, a causa nota o idiopatica (che non sia IPF), con evidenza alla HRTC di fibrosi, la PPF è descritta come una condizione in cui almeno due dei seguenti criteri (clinico/sintomatologico, funzionale/spirometrico e radiologico) “si verificano nell’anno precedente in assenza di altre spiegazioni” [16] e nonostante la terapia in atto:

- Evidenza, alla HRTC, di progressione della fibrosi (uno o più dei seguenti):
 - Aumento dell’estensione o della gravità delle bronchiolectasie e bronchiectasie da trazione;
 - Nuovo riscontro di zone con reticolazioni fini;
 - Aumento o nuovo riscontro di aree di honeycombing;
 - Perdita di volume lobare;
 - Aumento dell’estensione o della grossolanità delle alterazioni reticolari;
 - Nuovo riscontro di aree di ground glass con bronchiectasie da trazione;
- Evidenza, alla spirometria, di progressione della fibrosi (uno dei seguenti):
 - Calo assoluto della FVC% > 5%;
 - Calo assoluto della DLCO% > 10%.
- Peggioramento della sintomatologia clinica respiratoria.

Valutare la sintomatologia è necessario al fine della definizione di un fenotipo progressivo; in particolare, un recente studio conferma che “un peggioramento della

dispnea dalla diagnosi o nelle ultime 24 settimane è associato ad un aumento del rischio di progressione della malattia” [23].

Per quanto riguarda i fattori predittivi di mortalità per questi pazienti, nel 2021, uno studio, che ha analizzato retrospettivamente alcuni pazienti con PPF trattati presso lo Shanghai Pulmonary Hospital, ha evidenziato che, in presenza di fibrosi polmonare progressiva, due importanti fattori prognostici negativi sono la presenza di ipertensione polmonare e l'entità del quadro fibrotico radiologico alla HRTC [24].

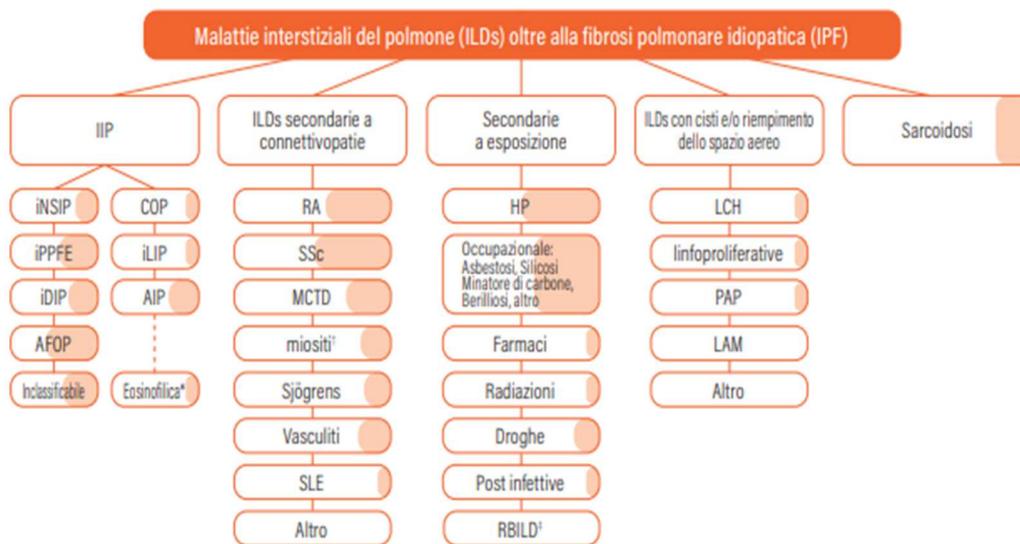


Figura 5: ILDs che manifestano PPF [16].
 iNSIP=polmonite interstiziale non specifica idiopatica; iPPFE=fibroelastosi pleuroparenchimale idiopatica; iDIP=polmonite interstiziale edesquamativa idiopatica; AFOP=polmonite acuta fibrinosa e organizzativa; COP=polmonite organizzativa criptogenetica; iLIP=polmonite interstiziale linfocitaria idiopatica; AIP=polmonite interstiziale acuta; RA=artrite reumatoide; SSc=sclerosi sistemica; MCTD=malattia mista del tessuto connettivo; SLE=lupus eritematoso sistemico; HP=polmonite da ipersensibilità; RBILD=bronchiolite respiratoria con interstiziopatia; LCH=istiocitosi a cellule di Langerhans; PAP=proteinosi alveolare polmonare; LAM=linfangioleiomiomatosi.

In figura 5, le aree colorate rappresentano la parte di pazienti che, per ogni patologia, possono manifestare PPF.

VALUTAZIONE FUNZIONALE

Il parametro FVC%pred. valuta la capacità vitale forzata, ovvero la massima quantità di aria che un soggetto “può espirare forzatamente dopo un’inspirazione

massimale” [25]; la DLCO%pred., invece, misura l’efficacia degli scambi gassosi tra alveoli e sangue, ovvero come l’ossigeno si sposta dall’aria al sangue e il contrario per l’anidride carbonica [26].

È stato, inoltre, notato che un declino relativo della FVC% superiore al 10% può essere utilizzato come indicatore prognostico per la sopravvivenza libera da trapianto (TFS): in caso di riduzione maggiore del 10%, infatti, la TFS diminuisce [27].

La DLCO, invece, non è un ottimo endpoint poichè caratterizzata da una grande variabilità; nonostante ciò, la variazione di questo parametro rimane un predittore affidabile di morte “nei pazienti con differenti fibrosi polmonari” [16]. Questo ha quindi giustificato l’adozione della DLCO come criterio di PPF, a condizione che vengano prima escluse tutte le possibili cause alternative di una sua riduzione. Anche in questo caso, la variazione di DLCO% considerata è assoluta, però, a differenza della variazione di FVC%, in questo caso, il calo è significativo se maggiore del 10% a causa delle “limitazioni tecniche che influenzano la riproducibilità di questa misura” [16].

VALUTAZIONE RADIOLOGICA

Per quanto riguarda il criterio radiologico, è necessario valutare visivamente la progressione del danno confrontando le ultime due HRTC eseguite dal paziente e considerando la differenza di quantità di aree fibrotiche presenti all’interno del parenchima polmonare. Mentre in IPF l’aumento del danno si associa ad un aumento del quadro UIP, in tutte le altre fibrosi, in caso di progressione del danno, il pattern radiologico è piuttosto variabile in base alla patologia di partenza e può comprendere l’aumento delle aree a vetro smerigliato, delle reticolazioni (e un eventuale loro evoluzione), del polmone a nido d’ape (honeycombing), delle bronchiectasie e bronchiolectasie da trazione.

Uno strumento molto utile potrebbe essere la QCT (TC quantitativa computer-based); questa, a differenza della valutazione visiva, può misurare la progressione in modo più preciso e replicabile, ma richiede “ulteriori validazioni e adozioni di protocolli” [16] prima di essere ampiamente utilizzata dalla comunità scientifica.

TRATTAMENTO PER PPF

Nel 2022 è stata valutata e studiata l'efficacia di Nintedanib e Pirfenidone nei pazienti con fibrosi polmonare progressiva [16]. Questi due farmaci sono utilizzati nel trattamento della IPF poichè “rallentano la progressione della fibrosi polmonare idiopatica” [28]; in questo studio, però, si è visto che il Nintedanib ha anche un'efficacia nelle forme progressive delle fibrosi polmonari tanto da essere suggerito nei soggetti che non abbiano tratto alcun beneficio dalla terapia standard [16].

Per quanto riguarda il Pirfenidone, invece, i dati sono più incerti. La commissione, infatti, non si è esposta a favore del trattamento farmacologico, ma ha solamente raccomandato “ricerche future sulla efficacia e sicurezza” [16] del farmaco. Sempre nel 2022 è stata svolta anche una revisione sistematica della letteratura relativa al Pirfenidone che ha confermato che l'utilizzo di questo farmaco nei pazienti con fibrosi polmonare progressiva porta ad una riduzione “statisticamente significativa della progressione della malattia” [29] e permette di preservare la funzionalità polmonare. Nonostante ciò, anche in questo caso, a causa delle limitazioni presenti nello studio è difficile avere certezza sugli effetti stimati.

QUESTIONARI “L-PF IMPACTS” E “UCLA SCTC GIT 2.0”

QUESTIONARIO “L-PF IMPACTS”

Il questionario “L-PF Impacts” è nato inizialmente per valutare la sintomatologia di IPF, ma, successivamente, è stato esteso il suo utilizzo anche alle fibrosi polmonari progressive non-IPF, essendo IPF il “prototipo di fibrosi polmonare cronica con un fenotipo progressivo” [30].

Il questionario si compone di 21 domande divise in 2 gruppi che valutano il peggioramento della sintomatologia negli ultimi sette giorni: le prime 16 domande analizzano la sintomatologia del paziente e come egli convive con la malattia polmonare; le rimanenti 5, invece, riguardano maggiormente la qualità di vita. Ad ogni domanda viene dato un punteggio da 0 (nessun peggioramento) a 4 (importante peggioramento), questi vengono sommati e poi il valore viene diviso per il totale

(84, ovvero 21×4): in questo modo, più il valore si avvicina ad 1, più la sintomatologia del paziente è peggiorata.

“L-PF impacts” è un questionario molto utile in quanto permette di considerare e sottolineare eventuali peggioramenti del paziente in modo preciso grazie a delle domande molto specifiche.

QUESTIONARIO “UCLA SCTC GIT 2.0”

Il questionario “UCLA SCTC GIT 2.0” valuta, invece, la sintomatologia da reflusso gastroesofageo. Questa malattia è considerata un importante fattore di rischio che può provocare o peggiorare la malattia polmonare, perciò è utile valutare l’eventuale sovrapposizione di queste due condizioni patologiche.

In questo caso, il paziente viene sottoposto ad otto domande relative alla sintomatologia gastroesofagea negli ultimi sette giorni; ad ogni domanda viene dato un valore da 0 (sintomi assenti) a 3 (sintomi gravi). Il valore viene poi standardizzato in tre classi: classe 1 (gravità lieve/assente), classe 2 (gravità moderata), classe 3 (gravità elevata).

Tale questionario è molto utile perché, attraverso delle domande molto semplici da comprendere e quotidiane, permette al medico di avere un’idea riguardo la condizione del paziente riuscendo anche a distinguere se una determinata sintomatologia (ad esempio un episodio di tosse) sia dovuto alla malattia polmonare o alla sottostante patologia da reflusso.

SCOPO DELLO STUDIO

Le ILDs sono delle patologie contraddistinte da un'alterazione del lobulo polmonare secondario, caratterizzate da un danno interstiziale che provoca successivamente una compromissione della funzionalità degli alveoli, determinando lo sviluppo della sintomatologia respiratoria (prevalentemente tosse secca e dispnea) [3].

Un aspetto molto importante da sottolineare è che nessun trattamento attualmente disponibile può “far regredire o bloccare il decorso della fibrosi polmonare” [33]. Tutte le possibili cure attualmente disponibili mirano a migliorare i sintomi, migliorare la qualità di vita del paziente e rallentare la progressione della malattia. Inoltre, una percentuale variabile di pazienti affetti da ILD peggiora clinicamente, funzionalmente e/o radiologicamente nonostante la corretta aderenza alla terapia specifica. Queste particolari forme di fibrosi polmonari sono state definite come fibrosi polmonari progressive.

È oltremodo importante identificare precocemente una PPF poichè la progressione, assieme ad età avanzata e funzione respiratoria compromessa, rappresenta uno dei principali fattori di rischio per la mortalità per fibrosi polmonare [34]. Inoltre, farmaci antifibrosanti come Nintedanib e Pirfenidone, utili per il trattamento dell'IPF, possono dover essere considerati in queste forme di ILD non responsive alle terapie standard, al fine di ridurre il peggioramento ulteriore della condizione patologica.

In questo studio, per valutare le varie forme di fibrosi polmonare e la loro progressione, sono stati utilizzati due questionari, ovvero “L-PF Impacts” e “UCLA SCTC GIT 2.0”. Il primo valuta, con un numero da 1 a 4, la sintomatologia respiratoria e come il paziente, negli ultimi sette giorni, ha convissuto con la malattia; il secondo, invece, studia la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD), un importante fattore di rischio per l'interstiziopatia e la fibrosi polmonare.

Questo studio si propone dunque come obiettivo la valutazione della riproducibilità dei questionari “L-PF Impacts” e “UCLA SCTC GIT 2.0” nel predire i pazienti con fibrosi polmonare progressiva.

MATERIALI E METODI

Per il nostro studio sono stati reclutati 84 pazienti a cui è stata diagnosticata una forma di fibrosi polmonare primitiva o secondaria a pattern radiologico prevalentemente fibrosante ed in follow-up presso gli ambulatori specialistici dedicati alle ILD, che hanno effettuato una visita tra dicembre 2023 e luglio 2024. I pazienti che al momento della valutazione clinica presentavano due o più prove di funzionalità respiratoria e/o TC torace ad alta risoluzione confrontabili a distanza minima di 12 mesi sono stati inclusi nello studio. Pazienti con solo una prova di funzionalità respiratoria o con solo una TC torace, oppure con due o più prove di funzionalità respiratoria e/o TC torace ad alta risoluzione a distanza inferiore a 12 mesi sono stati esclusi dalla valutazione.

VALUTAZIONE CLINICA E FUNZIONALE

Per quanto riguarda la valutazione clinica, ad ogni visita in ambulatorio veniva eseguito un esame obiettivo non solo toracico (con relativa auscultazione), ma anche sistemico per rilevare eventuali segni di interessamento cutaneo e/o articolare (mani da meccanico, eritema nodoso, porpore). Oltre a questo, era anche molto importante valutare la progressione sintomatologica del paziente; quando presente, in questi casi, il peggioramento era maggiormente relativo alla dispnea e alla tosse secca, talvolta ad astenia.

In questo studio, per valutare la sintomatologia riferita dai pazienti, sono stati utilizzati anche due questionari, somministrati di persona o al telefono ai pazienti, le cui risposte sono state poi comparate con la valutazione sintomatologica, funzionale e radiologica:

- “L-PF Impacts”: tale questionario valuta se il paziente ha percepito un peggioramento dei sintomi tipici della fibrosi polmonare (dispnea, tosse secca e astenia) e come ha convissuto con la malattia negli ultimi sette giorni. Ad ogni quesito viene dato un valore da 0 (nessun peggioramento) a 4 (forte peggioramento), viene fatta la somma che, successivamente, è divisa per il massimo totale (84).

- “UCLA SCTC GIT 2.0”: in questo caso si valuta il peggioramento dei sintomi di GERD (malattia da reflusso gastro-esofageo) percepito dal paziente negli ultimi sette giorni. A ciascuna delle otto domande viene dato un valore da 0 (nessun sintomo) a 3 (sintomatologia importante) che viene poi sommato agli altri e il totale viene standardizzato in tre classi: la più bassa corrisponde ad una sintomatologia più lieve, la più alta ad una sintomatologia peggiore.

Per quanto riguarda la valutazione funzionale, invece, si è raccolto i dati funzionali alla diagnosi, all’ultimo follow up e due anni circa prima dell’ultimo follow up. Per determinare il peggioramento della spirometria, si sono considerati i valori di FVC% e DLCO% dell’ultimo follow up e di due anni circa precedenti, che sono state poi normalizzate per un periodo di 12 mesi in modo tale da ottenere un declino/anno per ogni paziente.

DEFINIZIONE DI PROGRESSIONE DI FIBROSI POLMONARE

I pazienti con ILD sono stati categorizzati in progressori e non progressori secondo i criteri definiti dalle ultime linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT del 2022 [16]. Nello specifico, i pazienti che hanno presentato un declino funzionale assoluto di FVC% pred. $\geq 5\%$ e/o della DLCO% pred. $\geq 10\%$ associato ad un peggioramento radiologico e/o clinico nel corso dell’ultimo anno sono stati definiti ‘progressori’. Il declino funzionale è stato calcolato semplicemente attraverso la differenza dei due valori di FVC% e/o DLCO% [(FVC% ultima spirometria - FVC% precedente spirometria) e/o (DLCO% ultima spirometria - DLCO% precedente spirometria)] e normalizzate nei dodici mesi, e considerato significativo se maggiore del 5% o maggiore del 10%, rispettivamente.

In questo studio, per il declino funzionale, la differenza di FVC% presa in considerazione è di tipo assoluto e maggiore del 5% poichè è “un valore che è stato estrapolato dalla letteratura disponibile per IPF” [16]; infatti, questo è un importante fattore predittivo per la mortalità di IPF e “prevede endpoint più deboli” [16]. La IPF viene presa, in questo contesto, come modello perchè è un “prototipo di malattia polmonare cronica, progressiva e fibrotica” [31] ed è l’unica in cui tutti i pazienti manifesteranno “una progressione di malattia simile alla PPF” [16].

ANALISI STATISTICA

Le variabili considerate nello studio possono essere dicotomiche (espresse in maniera assoluta e relativa percentuale) oppure continue (espresse con mediana, valore massimo e minimo della distribuzione). In questo studio sono stati utilizzati il test Chi-quadro e il test di Fisher per il confronto di variabili dicotomiche, mentre, per le variabili continue, è stato utilizzato il test U Mann-Whitney e il test di Kruskal-Wallis. Le caratteristiche cliniche, funzionali e i risultati ottenuti dai questionari sono state valutate per determinare la loro relazione con la progressione in una analisi di regressione logistica univariata e multivariata. I valori ottenuti dai questionari UCLA e L-PF sono stato poi correlati con i parametri funzionali mediante la correlazione di Spearman. L'indice di correlazione per ranghi di Spearman è un indicatore statistico non parametrico e misura il grado in cui due variabili sono correlate tra loro; l'ipotesi richiesta è che queste variabili "siano ordinabili, e, se possibile, continue" [32]. Questo indice può essere positivo, se la correlazione tra i due parametri è diretta, oppure negativa, se la correlazione è di tipo inverso: il grafico sarà quindi caratterizzato da una retta con pendenza positiva nel primo caso, mentre, nel secondo, la pendenza sarà negativa (all'aumentare di uno, l'altro si riduce).

Tutti i dati sono stati analizzati attraverso il software Jamovi ed è stato considerato statisticamente significativo un P value < 0.05. Per quanto riguarda i grafici, invece, è stato utilizzato GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA, USA).

RISULTATI

Per questo studio sono stati reclutati 84 pazienti che sono stati poi suddivisi, sulla base dei criteri sintomatologici, radiologici e spirometrici/funzionali, in 18 progressori (che hanno subito una progressione della patologia polmonare e quindi presentano una fibrosi polmonare progressiva) e 66 non progressori (in cui non vi è alcuna progressione).

Sono state successivamente prodotte delle tabelle per riassumere i risultati ottenuti nella popolazione generale e per studiare le differenze tra i due gruppi progressori e non progressori.

Affinchè questo studio abbia una rilevanza, è necessario che non ci siano fattori confondenti che possano provocare una variazione della risposta ai questionari “L-PF Impacts” e “UCLA SCTC GIT 2.0” a prescindere dalla condizione della fibrosi polmonare. Nella tabella I, quindi, sono stati presi in considerazione il sesso, l'età alla valutazione e alla diagnosi, la storia di fumo, l'esposizione a sostanze pneumotossiche e i sintomi alla diagnosi. Si può dunque notare che, tra i gruppi dei progressori e dei non progressori, non vi sono differenze per quanto riguarda questi parametri (p value > 0.05).

Tabella I. Caratteristiche demografiche della popolazione totale e suddivise in non progressori e progressori

	Popolazione totale (n=84)	Non progressori (n=66)	Progressori (n=18)	p value
Maschio/femmina - n (%)	51(61)/33(39)	40(61)/26(39)	11(61)/7(39)	0.96
Età alla valutazione/anni	70 (40-86)	69 (40-86)	70 (55-86)	0.08
Età alla diagnosi/anni	66 (32-84)	65 (32-81)	67 (51-84)	0.075
Fumo				
Fumatore – n (%)	4 (5)	4 (6)	0 (0)	>0.99
Ex fumatore – n (%)	33 (39)	27 (41)	6 (33)	0.56
Non fumatore – n (%)	46 (55)	34 (52)	12 (67)	0.18
Esposizione a sostanze				
Sì/No – n (%)	44(52)/39(46)	32(48)/33(50)	12(67)/6(33)	0.17
Sintomi alla diagnosi				
Sì/No – n (%)	70(83)/14(17)	55(83)/11(17)	15(83)/3(17)	>0.99

I valori sono espressi con numeri e (%) o con mediana e range.

Nella tabella II, invece, si può notare come non ci sia alcuna differenza statisticamente significativa considerando le comorbidità: in questo caso sono state valutate prevalentemente anomalie cardiovascolari, oncologiche, metaboliche, gastroenterologiche e altre patologie pneumologiche oltre alla fibrosi polmonare. Questo è un aspetto molto importante da valutare poichè alcune domande del questionario “L-PF Impacts” studiano in generale lo stato di salute e la qualità di vita del paziente che viene, inevitabilmente, influenzato anche dalle varie comorbidità presenti: è necessario, quindi, che non ci siano differenze per quanto riguarda questi aspetti nei due gruppi.

Tabella II. Valutazione delle comorbidità nella popolazione totale, nei non progressori e nei progressori

	Popolazione totale (n=84)	Non progressori (n=66)	Progressori (n=18)	p value
Comorbidità				
Sì/No - n (%)	81(96)/3(4)	63(95)/3(5)	18(100)/0(0)	>0.99
CVD				
Sì/No - n (%)	58(69)/26(31)	45(68)/21(32)	13(72)/5(28)	0.56
Oncologia				
Sì/No - n (%)	8(10)/76(90)	6(9)/60(91)	2(11)/16(89)	0.67
Meta				
Sì/No - n (%)	35(42)/49(58)	26(39)/40(61)	9(50)/9(50)	0.41
Gastro				
Sì/No - n (%)	52(62)/32(38)	39(59)/27(41)	13(72)/5(28)	0.41
Pneumologiche				
Sì/No - n (%)	15(18)/69(82)	12(18)/54(82)	3(28)/15(72)	>0.99

I valori sono espressi con numeri e (%) o con mediana e range.

Nella tabella III sono presenti le varie tipologie di fibrosi polmonare. Si può vedere come, anche in questo caso, non vi sia alcuna differenza statisticamente significativa tra i progressori e i non progressori per quanto riguarda le patologie diagnosticate. Questo indica, quindi, come non ci siano patologie specifiche che si correlano maggiormente ad una forma progressiva rispetto ad altre.

Tabella III. Stratificazione delle diagnosi nella popolazione totale, nei non progressori e nei progressori

	Popolazione totale (n=84)	Non progressori (n=66)	Progressori (n=18)	p value
HP fibrosante- n (%)	19 (23)	13 (20)	6 (33)	0.22
OP fibrosante- n (%)	6 (7)	4 (6)	2 (11)	0.60
Inclassificabile - n (%)	7(8)	6 (9)	1 (6)	>0.99
IIM - n (%)	7 (8)	7 (11)	0 (0)	0.33
IPF - n (%)	11 (13)	7 (11)	4 (22)	0.24
CTD-ILDs - n (%)	9 (11)	7 (11)	2 (11)	>0.99
Smoked-related-ILDs - n (%)	5 (6)	3 (4)	2 (11)	0.29
Altre - n (%)	23 (27)	21 (32)	2 (11)	0.13

I valori sono espressi come numeri e (%) o mediane e range.

È stata analizzato anche l'utilizzo di steroidi (per via inalatoria o orale) e di antifibrotici. In tabella IV, infatti, si può vedere come non vi sia differenza per quanto riguarda la terapia con steroidi, ma vi è una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la terapia antifibrosante. Questo è dovuto al fatto che, ai pazienti che presentano una forma progressiva di fibrosi polmonare, viene somministrata il più precocemente possibile la terapia antifibrotica per rallentare la progressione del danno. La fibrosi polmonare è, infatti, una condizione che, come spiegato anche in precedenza, non può regredire, perciò rallentare il peggioramento è l'unico strumento che il clinico può utilizzare.

Tabella IV. Utilizzo della terapia steroidea e antifibrotica nella popolazione totale, nei non progressori e nei progressori.

	Popolazione totale (n=84)	Non progressori (n=66)	Progressori (n=18)	p value
Terapia steroidea inalatoria Sì/No - n (%)	14(17)/70(83)	11(17)/55(83)	3(17)/15(83)	>0.99
Terapia steroidea orale Sì/No - n (%)	21(25)/63(75)	16(24)/50(76)	5(28)/13(72)	0.76
Terapia antifibrotica Sì/No - n (%)	32(38)/52(62)	20(30)/46(70)	12(67)/6(33)	0.0049

I valori sono espressi con numeri e (%) o con mediana e range.

Nella tabella V, allo stesso modo, si può notare come vi sia una differenza statisticamente significativa nell'utilizzo di OTLT sotto sforzo tra progressori e non progressori. Questo aspetto si può giustificare in modo simile alla terapia antifibrotica della tabella precedente in quanto, nei pazienti con fibrosi polmonare progressiva (PPF), il danno è maggiore e quindi questi pazienti necessitano di un supporto funzionale rappresentato, appunto, nella prima fase del peggioramento, dalla terapia con ossigeno sotto sforzo.

Tabella V. Utilizzo di OTLT a riposo e sotto sforzo nella popolazione totale, nei non progressori e progressori

	Popolazione totale (n=84)	Non progressori (n=66)	Progressori (n=18)	p value
OTLT a riposo Sì/No - n (%)	5(6)/79(94)	3(5)/63(95)	2(11)/16(89)	0.29
OTLT sotto sforzo Sì/No - n (%)	18(21)/66(79)	11(17)/55(83)	7(39)/11(61)	0.042

I valori sono espressi con numeri e (%) o con mediana e range.

Per quanto riguarda il primo questionario utilizzato (“UCLA SCTC GIT 2.0”), i risultati rilevati dall’analisi non sono statisticamente significativi: non vi è quindi alcuna differenza nel punteggio del questionario (sia assoluto che categorizzato in classi) tra il gruppo dei progressori e dei non progressori. Nella tabella VI, infatti, si può vedere come il p value sia, in ogni classe, maggiore di 0.05.

Questo risultato rispecchia ciò che si può trovare anche in letteratura poichè, nonostante reflusso gastro-esofageo e fibrosi polmonare siano spesso condizione patologiche rilevabili nello stesso paziente, non è stata documentata una “chiara relazione di causalità” [35].

Tabella VI. Distribuzione dei risultati del questionario “UCLA SCTC GIT 2.0” nella popolazione totale, nei non progressori e nei progressori

	Popolazione totale (n=84)	Non progressori (n=66)	Progressori (n=18)	p value
GERD UCLA SCORE	0.25 (0-2.375)	0.25 (0-2.375)	0.25 (0-2.25)	0.43
GERD UCLA SCORE standardizzato				
Lieve – n (%)	56 (67)	44 (67)	12 (67)	>0.99
Moderato– n (%)	18 (21)	15 (23)	3 (16,5)	0.75
Grave– n (%)	10 (12)	7 (11)	3 (16,5)	0.44

I valori sono espressi con numeri e (%) o con mediana e range.

In tabella VII, invece, si può notare come la differenza tra i due gruppi, per quanto riguarda il risultato del questionario “L-PF Impacts”, sia statisticamente significativa. Si può infatti notare come la mediana dei non progressori sia meno della metà rispetto alla mediana dei pazienti progressori: la distribuzione normale di questi ultimi è, quindi, molto spostata verso valori più elevati rispetto alla distribuzione dell’altro gruppo.

Tabella VII. Distribuzione dei risultati del questionario “L-PF Impacts” nella popolazione totale, nei non progressori e nei progressori.

	Popolazione totale (n=84)	Non progressori (n=66)	Progressori (n=18)	p value
Questionario “L-PF Impacts”	0.31 (0-0,95)	0.20 (0-0.86)	0.56 (0.10-0.95)	0.0005

I valori sono espressi con numeri e (%) o con mediana e range.

PARAMETRI FUNZIONALI

Nella tabella VIII sono stati inseriti i parametri funzionali dei vari pazienti al momento della diagnosi. Si può notare anche in questo caso come non vi sia differenza di valori funzionali alla diagnosi tra progressori e non progressori, indicando dunque che il peggioramento nel gruppo dei progressori derivi invece da una riduzione successiva di FVC% e DLCO%.

Tabella VIII. Parametri funzionali alla diagnosi nella popolazione totale, nei non progressori e nei progressori

	Popolazione totale (n=84)	Non progressori (n=66)	Progressori (n=18)	p value
FVC diagnosi - % pred.	87 (44-136)	88 (44-136)	83.5 (44-108)	0.20
FVC diagnosi - L	2.61 (1.14-5.29)	2.65 (1.26-5.29)	2.45 (1.14-3.5)	0.16
TLC diagnosi - % pred.	73 (40-111)	75 (44-111)	70 (40-97)	0.51
TLC diagnosi - L	4.31 (1.84-7.75)	4.3 (2.15-7.75)	4.32 (1.84-5.88)	0.24
DLCO diagnosi - % pred.	61 (20-105)	61 (20-105)	61 (21-81)	0.58

I valori sono espressi con numeri e (%) o con mediana e range

Nella tabella IX, sono stati inseriti i Δ FVC% e Δ DLCO% (entrambi relativi alla normalizzazione su 12 mesi) e si può vedere come la differenza, in entrambi i parametri, sia statisticamente significativa. Questo risultato è in linea con quello

relativo al questionario “L-PF Impacts”: si vede, infatti, come vi sia un peggioramento molto maggiore nel gruppo dei progressori rispetto a quello dei non progressori (per quanto riguarda le mediane, Δ DLCO% peggiora di circa 3,5 volte in più nei progressori e Δ FVC% è addirittura in miglioramento nei non progressori). Questo risultato è in linea con quanto si ritrova in letteratura.

Tabella IX. Valori di Δ FVC% e Δ DLCO% standardizzate per 12 mesi nella popolazione totale, nei non progressori e nei progressori

	Popolazione totale (n=84)	Non progressori (n=66)	Progressori (n=18)	p value
Δ FVC % 12 mesi	-0.5 (-29.1- 35.4)	-1.0 (-29.1- 10.1)	5.9 (-16.9 - 35.4)	0.0006
Δ DLCO % 12 mesi	2.9 (-69.5- 44.7)	1.7 (-51.4- 44.7)	6.0 (-69.5 - 11.8)	0.017

I valori sono espressi come numeri e (%) o mediane e range

QUESTIONARI “UCLA SCTC GIT 2.0” E “L-PF IMPACTS” COME FATTORI PREDITTIVI DI PROGRESSIONE NELLA POPOLAZIONE

In questa tabella sono stati inseriti i dati relativi ai due questionari per valutare se potessero essere predittivi di progressione del danno fibrotico polmonare nella popolazione totale. È stata eseguita, per entrambi i questionari, un’analisi univariata e, solamente per il questionario L-PF, un’analisi univariata corretta per sesso, fumo, età alla diagnosi, FVC% pred. e DLCO%. Si può quindi notare che il questionario “UCLA SCTC GIT 2.0”, sia come valore continuo (prima riga) che come valore standardizzato (seconda riga), non abbia alcun ruolo nel predire un peggioramento della condizione polmonare (e quindi una PPF). È stata poi eseguita anche l’analisi relativa solamente alle categorie lieve-moderato e lieve-grave, ma, anche in questi casi, la associazione con la progressione del danno non è risultata statisticamente significativa.

Al contrario, un più alto punteggio nel questionario “L-PF Impacts” (sia in termini di variabile continua sia considerandolo dicotomizzato per il punteggio mediano della popolazione generale ovvero 0.31) sia predittivo e si associ con le forme di fibrosi di tipo progressivo sia da solo sia corretto per i fattori citati precedentemente.

Tabella X. Fattori predittivi di progressione nella popolazione totale

	Analisi univariata		Analisi univariata corretta per sesso, fumo, età alla diagnosi, FVC% pred. E DLCO%	
	OR (95% CI)	P		
UCLA GERD punteggio totale	1.28 (0.49-3.01)	0.58		
UCLA GERD SCORE	1.13 (0.52-2.29)	0.74		
UCLA GERD SCORE moderato-lieve	0.73 (0.18-2.96)	0.66		
UCLA GERD SCORE grave-lieve	1.57 (0.35- 7.01)	0.55		
“L-PF impacts”	39.23 (4.35- 353.69)	0.0011	[614.96 (12.68-29834.97)]	0.001
“L-PF impacts” (cut off 0.31)	6.79 (2.00-31.35)	0.0048	8.499 (1.45- 49.84)	0.018

I valori sono espressi come OR (95%CI). La regressione logistica è stata usata per determinare la relazione dei questionari UCLA GERD score e di “L-PF Impacts” con la progressione nella popolazione affetta da ILD.

CORRELAZIONE DI SPEARMAN

Nelle successive due tabelle vengono posti in relazione, attraverso la correlazione di Spearman, i valori di “L-PF Impacts”, “UCLA SCTC GIT 2.0”, FVC% e DLCO%. Nella tabella XI si possono vedere i risultati relativi alla correlazione tra i risultati di “L-PF Impacts” e FVC%, DLCO% e GERD UCLA. In questo caso, si può notare come la correlazione tra i risultati del primo questionario e gli altri parametri sia in tutti e tre i casi statisticamente significativa; in particolare, nelle prime due righe, il coefficiente è negativo, perciò si può dedurre che, all’aumentare del risultato del questionario, FVC% e DLCO%, al contrario, diminuiranno. La

correlazione con il questionario UCLA GERD è, invece, positiva, perciò nel grafico si vedrà una retta dalla pendenza positiva.

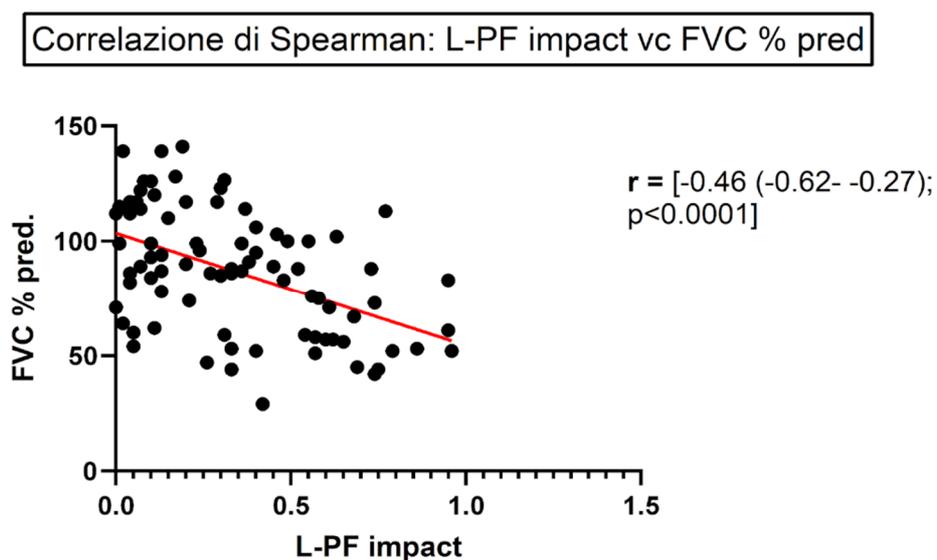
Tabella XI. Correlazione di Spearman per “L-PF Impacts”

	r (95% CI)	p value
“L-PF-Impacts” vs FVC (%)	-0.46 (-0.62- -0.27)	< 0.0001
“L-PF-Impacts” vs DLCO (%)	-0.31 (-0.50- -0.01)	0.0054
“L-PF impacts” vs GERD UCLA	0.52 (0.33- 0.66)	<0.0001

I valori sono espressi come r (95%CI).

In figura 6, si può vedere il grafico in cui in ascissa è inserito il punteggio di “L-PF Impacts” e in ordinata il valore di FVC% pred. Si può notare come il grafico che meglio rappresenta la relazione tra i due parametri sia rappresentato da una retta con pendenza negativa (in rosso), ovvero all’aumentare di uno dei due parametri, l’altro diminuisce.

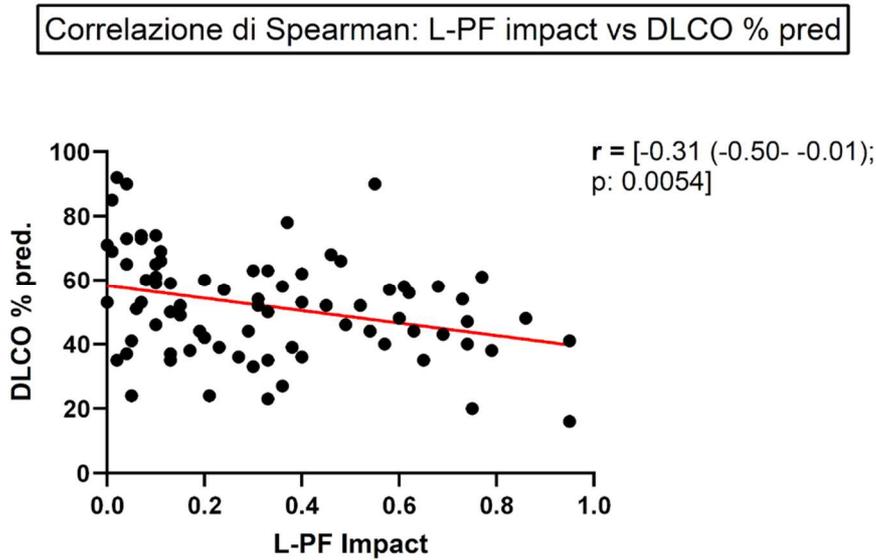
Figura 6: Grafico con correlazione di Spearman tra il punteggio di “L-PF Impacts” e FVC% pred.



In figura 7 sono stati inseriti il punteggio di “L-PF Impacts” sull’asse delle ascisse e il valore di DLCO% pred. Sull’asse delle ordinate. Anche in questo caso, si può

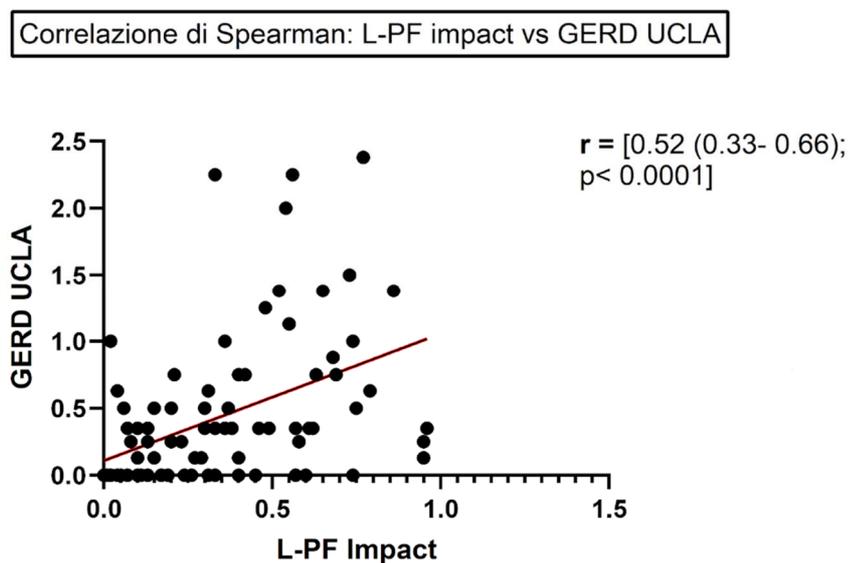
notare come la relazione tra le due variabili possa essere rappresentata da una retta con pendenza negativa (linea retta in rosso).

Figura 7: Grafico con correlazione di Spearman tra il punteggio “L-PF Impacts” e DLCO% pred.



In figura 8 sono stati inseriti il punteggio di “L-PF Impacts” sull’asse delle ascisse e il punteggio UCLA GERD sull’asse delle ordinate. Qui si può notare come la relazione tra i due parametri sia rappresentata da una retta con una pendenza positiva. Questa differenza è legata al coefficiente di Spearman che, come si può vedere nella tabella XI, a differenza degli altri due casi, è positivo.

Figura 8: Grafico con correlazione di Spearman tra il punteggio “L-PF Impacts” e il punteggio GERD UCLA



Per quanto riguarda il questionario UCLA GERD, si può invece notare come, a differenza di “L-PF Impacts”, non ci sia alcuna relazione statisticamente significativa con FVC% e DLCO% (Tabella II).

Tabella XII. Correlazione di Spearman per “UCLA SCTC GIT 2.0”

	r (95%CI)	p value
GERD UCLA VS FVC (%)	-0.1 (-0.31- 0.13)	0.40
GERD UCLA VS DLCO (%)	-0.056 (-0.280- 0.174)	0.624

I valori sono espressi come r (95%CI).

Nella tabella XIII viene mostrata la differenza nel punteggio del questionario “L-PF Impacts” e la popolazione distinta in sette gruppi a seconda dei vari gradi di Δ FVC %, ma che non mostra differenze significative tra i gruppi.

Tabella XIII. “L-PF Impacts” nella popolazione ILD categorizzata secondo sette sottogruppi di declino di FVC %

	Riduzione FVC >10%	Riduzione FVC >5%and ≤10%	Riduzione FVC >2%and≤5%	Riduzione FVC ≤2% or aumento ≤2%	Aumento FVC >2%and≤5%	Aumento FVC >5and≤10%	Aumento FVC >10%	p value
“L-PF impacts”	0.57(0.42-0.54)	0.31(0.01-0.94)	0.33(0.05-0.7)	0.26(0.00-0.95)	0.115(0.00-0.77)	0.19(0.01-0.85)	0.29(0.07-0.48)	0.23

I valori sono espressi come mediana e range. Il test di Kruskal-Wallis è stato utilizzato per valutare la significatività statistica tra i gruppi in esame.

DISCUSSIONE

Le interstiziopatie polmonari sono un gruppo eterogeneo di patologie che, nei casi più gravi, si caratterizza per la presenza di abbondante tessuto fibrotico che determina lo sviluppo della fibrosi polmonare. Queste si distinguono, sulla base della prognosi e dell'andamento a lungo termine in corso di trattamento standard, in due grandi gruppi: fibrosi polmonari progressive (PPF) e fibrosi polmonari non progressive. Questa distinzione è molto importante soprattutto dal punto di vista terapeutico (ad esempio, è possibile utilizzare il Nintedanib per le forme progressive in cui non sia stato sufficiente il trattamento standard) e prognostico (peggiore per le forme progressive rispetto alle non progressive).

Per definire queste due forme è stata utilizzata la definizione di Raghu et al. Del 2022 che studia la malattia polmonare, negli ultimi 12 mesi, sulla base di tre criteri (peggioramento sintomatologico, radiologico e funzionale/spirometrico) e, se vi è una positività per due di questi tre criteri, il paziente presenta una fibrosi polmonare progressiva. Sulla base di questo, la nostra popolazione di fibrosi polmonari a prevalente fenotipo fibrotico è stata quindi suddivisa in due gruppi: progressori e non progressori [16]. In particolare, si è visto che, nei pazienti progressori, il peggioramento di FVC% normalizzato nei 12 mesi aveva una mediana di 5.9%, mentre nei non progressori la mediana era di -1.0% (era quindi un miglioramento, nell'ultimo anno dell'1%); allo stesso modo, il peggioramento di DLCO% normalizzato nei 12 mesi nei progressori ha una mediana di 6.0%, mentre nei non progressori è di 1.7%. Successivamente è stata svolta un'indagine per escludere eventuali fattori confondenti che avrebbero potuto alterare la validità dello studio come, ad esempio, caratteristiche demografiche, tipologie di fibrosi (OP fibrosante, HP fibrosante, IPF, ecc.), comorbidità, terapie aggiuntive. In questo caso non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa, perciò i due gruppi potevano essere comparati evitando che l'analisi venisse alterata da possibili fattori confondenti.

Ad ogni paziente è stato poi somministrato il questionario "L-PF Impacts" e "UCLA SCTC GIT 2.0" e, successivamente, tutti questi dati sono stati inseriti in

una tabella contenente parametri demografici, funzionali, sintomatologici e radiologici dei pazienti.

Lo scopo di questo studio era valutare la riproducibilità di questi due questionari nei pazienti con fibrosi polmonare per capire se si potessero utilizzare come predittori di progressione, limitando quindi nella pratica clinica la richiesta di esami strumentali più invasivi quali la TC del torace ad alta risoluzione e/o la spirometria. Sono state infatti svolte tre tipologie di analisi riguardanti questi due questionari:

1. Inizialmente è stato comparato il punteggio dei due questionari all'interno dei gruppi dei progressori e dei non progressori;
2. Successivamente, si è cercato di capire se i punteggi avessero una validità significativa come predittori di progressione della fibrosi polmonare;
3. L'ultima analisi è stata effettuata correlando i valori ottenuti nei questionari con i dati spirometrici raccolti nel momento della compilazione dei questionari (in particolare FVC% e DLCO%, in quanto necessari per la definizione di progressione funzionale).

Da queste analisi, il risultato è stato che il questionario UCLA GERD non ha alcuna validità statisticamente significativa in nessuno dei tre studi esposti precedentemente. Al contrario, per quanto riguarda "L-PF Impacts", tutte e tre le analisi sono risultate positive: si può, perciò, confermare che il questionario "L-PF Impacts" sia un fattore predittivo di progressione per la fibrosi polmonare. Tali dati, confermano le ultime evidenze scientifiche che vedono il questionario L-PF un valido strumento per definire il rischio di presentare un fenotipo progressivo in ogni singolo paziente ILD [23]. In particolare, la mediana nel gruppo dei progressori è risultata più del doppio rispetto a quella dei non progressori (0.56 per i primi, 0.20 per i secondi) e un più alto valore di L-PF rappresenta un predittore di progressione. La relazione con FVC% e DLCO%, invece, è risultata essere di tipo inverso, quindi all'aumentare dei valori del questionario la funzione respiratoria calcolata nella medesima temporalità diminuisce. Non vi sono differenze invece per quanto riguarda il punteggio del questionario e i vari sottogruppi di pazienti a seconda del declino funzionale (Tabella XIII). Si può quindi concludere che "L-PF Impacts" abbia una relazione inversa con l'andamento di FVC%, però l'entità della progressione e quindi del peggioramento, ad oggi, non è rilevabile.

CONCLUSIONE

Le interstiziopatie polmonari si presentano come un gruppo di patologie dal decorso difficilmente prevedibile. È, infatti, necessario valutare correttamente la componente radiologica tramite HRTC, la componente funzionale tramite la spirometria e la componente clinica (miglioramento, stabilità o peggioramento dei sintomi) per confermare la presenza o assenza di un fenotipo progressivo di fibrosi polmonare nonostante i pazienti seguano adeguatamente una terapia specifica. Come si può notare, il processo è piuttosto lungo e dispendioso dal punto di vista economico e delle risorse. Questo studio, quindi, si pone come obiettivo la valutazione della riproducibilità di due questionari (“UCLA SCTC GIT 2.0” e “L-PF Impacts”) per permettere di ridurre l’iter necessario alla diagnosi di una forma progressiva di fibrosi polmonare.

Le analisi svolte hanno permesso di confermare una capacità predittiva del questionario “L-PF Impacts” nei confronti della fibrosi polmonare progressiva. Il risultato più importante è, infatti, quello riguardante l’analisi univariata standard e corretta per alcuni parametri (sesso, fumo, età alla diagnosi, FVC% pred. E DLCO%) che conferma come il questionario abbia una capacità predittiva statisticamente significativa per quanto riguarda lo sviluppo della fibrosi polmonare progressiva.

Al contrario, il questionario “UCLA SCTC GIT 2.0”, sia come valore assoluto sia come valore standardizzato, non è risultato affidabile come fattore predittivo e, infatti, la relazione con la malattia polmonare non è risultata statisticamente significativa. Questo esito è, però, in linea con quanto si può trovare in letteratura poiché, tra il reflusso gastro-esofageo e la fibrosi polmonare, come detto anche precedentemente, non è stata documentata una “chiara relazione di causalità” [35]. Si può, quindi, concludere che una approfondita valutazione clinica dei pazienti affetti da fibrosi polmonare mediante l’utilizzo di questionari standardizzati, rappresenta un utile strumento per identificare precocemente quei pazienti affetti da forma progressiva di fibrosi polmonare e quindi che presentano una mancata risposta al trattamento standard in atto. In particolare, il questionario “L-PF Impacts” può essere considerato un ottimo strumento per identificare precocemente

l'eventuale progressione della fibrosi polmonare, pertanto potrebbe trovare spazio in tutte quelle situazioni in cui uno studio radiologico o funzionale non sia disponibile e indirizzare così eventuali ulteriori approfondimenti.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1] Malattie - Humanitas. (s.d.). Humanitas.
<https://www.humanitas.it/malattie/interstiziopatie-polmonari/>
- [2] Biffi A, De Giacomi F, Dei G, Harari S, Lipsi R, Luisi F, Mazzola D, Pesci A. *Malattie interstiziali polmonari*. Terza ristampa. Springer Italia. 2018
- [3] Interstiziopatia - Interstiziopatia polmonare. (s.d.). My-personaltrainer.it - Salute e benessere a portata di mouse.
<https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/interstiziopatia.html>
- [4] Apparato respiratorio. (s.d.). Humanitas.
<https://www.humanitas.it/enciclopedia/anatomia/apparato-respiratorio/#:~:text=L'apparato%20respiratorio%20è%20formato,%,%20pleura,%20bronchi%20e%20bronchioli>
- [5] Polmoni: anatomia e funzione. (s.d.). My-personaltrainer.it - Salute e benessere a portata di mouse.
<https://www.my-personaltrainer.it/fisiologia/polmoni.html>
- [6] Contributori ai progetti Wikimedia. (2013, 1 febbraio). Lobulo polmonare - Wikipedia. Wikipedia, l'enciclopedia libera.
https://it.wikipedia.org/wiki/Lobulo_polmonare
- [7] Burlone E, Sverzellati N, Franco C, Burattini C, Facciolongo CN, Salvarani C, Cerri S, Bassi I, Fusconi M, Guerrieri A, Govoni M, Marchi I, Papi A, Bezzi A, Poletti V, *Nintedanib nel trattamento di pazienti adulti con malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo*, Documento PTR n. 335, Giugno 2022
- [8] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733-48. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST. PMID: 24032382; PMCID: PMC5803655.
- [9] Morlá M, Busquets X, Pons J, Sauleda J, MacNee W, Agustí AG. *Telomere shortening in smokers with and without COPD*. *Eur Respir J*. 2006 Mar;27(3):525-8. doi: 10.1183/09031936.06.00087005. PMID: 16507852.

- [10] Oh CK, Murray LA, Molfino NA. *Smoking and idiopathic pulmonary fibrosis*. *Pulm Med*. 2012;2012:808260. doi: 10.1155/2012/808260. Epub 2012 Feb 19. PMID: 22448328; PMCID: PMC3289849.
- [11] Broncospira - Broncospira - Manuale MSD, versione per i pazienti. (s.d.). Manuale MSD, versione per i pazienti.
<https://www.msmanuals.com/it-it/casa/disturbi-polmonari-e-delle-vie-respiratorie/diagnosi-di-patologie-polmonari/broncospira>
- [12] Biopsia Polmonare. (s.d.). My-personaltrainer.it - Salute e benessere a portata di mouse.
[https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/biopsia-polmonare.html#:~:text=La%20biopsia%20polmonare%20" a%20cielo%20aperto"%20è%20un%20intervento%20chirurgico,al%20prelievo%20del%20campione%20tissutale](https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/biopsia-polmonare.html#:~:text=La%20biopsia%20polmonare%20)
- [13] Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schünemann HJ; American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. *An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):e3-19. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 1;192(5):644. doi: 10.1164/rccm.1925erratum. Dosage error in article text. PMID: 26177183.
- [14] Moon SW, Kim SY, Chung MP, Yoo H, Jeong SH, Kim DS, Song JW, Lee HL, Choi SM, Kim YW, Kim YH, Park CS, Park SW, Park JS, Jegal Y, Lee J, Uh ST, Kim TH, Lee JH, Kim YH, Shin B, Lee HK, Yang SH, Lee H, Kim SH, Lee EJ, Choi HS, Shin H, Park YB, Shin JW, Park MS. *Longitudinal Changes in Clinical Features, Management, and Outcomes of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Nationwide Cohort Study*. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 May;18(5):780-787. doi: 10.1513/AnnalsATS.202005-451OC. PMID: 33270528.
- [15] Malattie - Humanitas. (s.d.-b). Humanitas.
<https://www.humanitas.it/malattie/interstiziopatie-polmonari/#:~:text=interstiziopatie%20granulomatosische.&text=La%20sopravvivenza%20a%205%20anni,per%20la%20polmonite%20criptogenetica%20organizzata>
- [16] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, Kreuter M, Lynch DA, Maher TM, Martinez FJ, Molina-Molina M, Myers JL, Nicholson AG, Ryerson CJ, Strek ME, Troy LK, Wijsenbeek M, Mammen MJ, Hossain T, Bissell BD, Herman DD, Hon SM, Kheir F, Khor YH, Macrea M, Antoniou KM, Bouros D, Buendia-Roldan I, Caro F, Crestani B, Ho L, Morisset J, Olson AL, Podolanczuk A, Poletti V,

- Selman M, Ewing T, Jones S, Knight SL, Ghazipura M, Wilson KC. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline*. Am J Respir Crit Care Med. 2022 May 1;205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST. PMID: 35486072; PMCID: PMC9851481.
- [17] Malattie - Humanitas. (s.d.-c). Humanitas.
<https://www.humanitas.it/malattie/interstiziopatie-polmonari/#:~:text=Le%20più%20importanti%20sono%20la,da%20farmaci%20e%20le%20pneumoconiosi>
- [18] Asbestosi - Asbestosi - Manuali MSD Edizione Professionisti. (s.d.). Manuali MSD Edizione Professionisti.
https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-polmonari/malattie-polmonari-ambientali-e-occupazionali/asbestosi#Diagnosi_v11687582_it
- [19] Silicosi - Silicosi - Manuali MSD Edizione Professionisti. (s.d.). Manuali MSD Edizione Professionisti.
<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-polmonari/malattie-polmonari-ambientali-e-occupazionali/silicosi>
- [20] Bellani S, Giulianelli G, Balestro E. *Interstiziopatie polmonari (IP) associate alle connettiviti: un puzzle articolato*. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio. 2023.
- [21] Istiocitosi a cellule di Langerhans - Istiocitosi a cellule di Langerhans - Manuali MSD Edizione Professionisti. (s.d.). Manuali MSD Edizione Professionisti.
https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/ematologia-e-oncologia/sindromi-istiocitiche/istiocitosi-a-cellule-di-langerhans#Sintomatologia_v973842_it
- [22] Liu GY, Budinger GRS, Dematte JE. *Advances in the management of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis*. BMJ. 2022 Jun 29;377:e066354. doi: 10.1136/bmj-2021-066354. PMID: 36946547.
- [23] Wijsenbeek MS, Swigris JJ, Spagnolo P, et al. *Worsening dyspnoea as a predictor of progression of pulmonary fibrosis*. Eur Respir J 2024
- [24] Chen X, Guo J, Yu D, Jie B, Zhou Y. *Predictors of Mortality in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases*. Front Pharmacol, ottobre 2021.
- [25] Flusso d'aria, volumi polmonari e curva flusso-volume - Flusso d'aria, volumi polmonari e curva flusso-volume - Manuali MSD Edizione Professionisti. (s.d.). Manuali MSD Edizione Professionisti.

<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-polmonari/prove-di-funzionalità-respiratoria/flusso-d-aria-volumi-polmonari-e-curva-flusso-volume>

- [26] Spirometria - Humanitas Gavazzeni. (s.d.). Humanitas Gavazzeni.
<https://www.gavazzeni.it/visite-ed-esami/spirometria/>
- [27] Pugashetti JV, Adegunsoye A, Wu Z, Lee CT, Srikrishnan A, Ghodrati S, Vo V, Renzoni EA, Wells AU, Garcia CK, Chua F, Newton CA, Molyneaux PL, Oldham JM. *Validation of Proposed Criteria for Progressive Pulmonary Fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Jan 1;207(1):69-76. doi: 10.1164/rccm.202201-0124OC. PMID: 35943866; PMCID: PMC9952866.
- [28] Fibrosi polmonare idiopatica - Fibrosi polmonare idiopatica - Manuali MSD Edizione Professionisti. (s.d.). Manuali MSD Edizione Professionisti.
https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-polmonari/malattie-polmonari-interstiziali/fibrosi-polmonare-idiopatica#Diagnosi_v8496450_it
- [29] Ghazipura M, Mammen MJ, Bissell BD, Macrea M, Herman DD, Hon SM, Kheir F, Khor YH, Knight SL, Raghu G, Wilson KC, Hossain T. *Pirfenidone in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 Jun;19(6):1030-1039. doi: 10.1513/AnnalsATS.202103-342OC. PMID: 35499847.
- [30] Swigris J, Cutts K, Male N, Baldwin M, Rohr KB, Bushnell DM. *The Living with Pulmonary Fibrosis questionnaire in progressive fibrosing interstitial lung disease*. *ERJ Open Res*. 2021 May 24;7(2):00145-2020. doi: 10.1183/23120541.00145-2020. PMID: 34046493; PMCID: PMC8141833.
- [31] Richeldi L, Collard HR, Jones MG. *Idiopathic pulmonary fibrosis*. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1941-1952. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28365056.
- [32] Contributor ai progetti Wikimedia. (2005, 29 gennaio). Coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman - Wikipedia. Wikipedia, l'enciclopedia libera.
https://it.wikipedia.org/wiki/Coefficiente_di_correlazione_per_ranghi_di_Spearman#Calcolo_del_coefficiente
- [33] Fibrosi polmonare: sintomi, sopravvivenza, cura. (s.d.). Valori Normali.
<https://www.valorinormali.com/malattie/fibrosi-polmonare/>
- [34] Jang JH, Choe EJ, Jung SY, Ko J, Kim DW, Lee JH. *A study on the prevalence and prognosis of progressive pulmonary fibrosis: A retrospective observational study*. *Medicine (Baltimore)*. 2024 May

17;103(20):e38226. doi: 10.1097/MD.00000000000038226. PMID: 38758869; PMCID: PMC11098177.

- [35] Tamburini N, Andolfi C, Fisichella PM. *A narrative review of minimally invasive fundoplication for gastroesophageal reflux disease and interstitial lung disease*. Ann Esophagus. Gennaio 2021