

LA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

Diagnostica

STEFANO MONTI, GIAN FRANCO TASSI

Divisione di Pneumologia, Spedali Civili di Brescia

Ogni Medico di Medicina Generale (MMG) ha certamente incontrato, nella sua pratica quotidiana, qualcuna delle cosiddette “malattie rare” e ha potuto constatare i ritardi diagnostici che spesso questi pazienti devono subire e le difficoltà gestionali che medico e paziente devono superare.

La fibrosi polmonare idiopatica è una malattia progressiva caratterizzata da fibrosi e rimodellamento del parenchima polmonare. La media di sopravvivenza per questi pazienti è di circa tre anni dopo la diagnosi o di cinque anni dopo l'insorgenza dei primi sintomi. Si tratta quindi di una malattia grave, spesso purtroppo non diagnosticata o diagnosticata in ritardo, per la quale solo recentemente si intravede qualche spiraglio terapeutico.

La formulazione del sospetto, che compete anche al MMG, si basa su alcune manifestazioni cliniche di non difficile individuazione e su una prima serie di accertamenti, cui deve seguire l'invio del paziente allo specialista per il prosieguo del processo di cura.

Germano Bettoncelli

TABELLA I
Le pneumopatie interstiziali diffuse.

CAUSE PROFESSIONALI, AMBIENTALI, IATROGENE

- Silicosi, asbestosi, berilliosi
- Alveolite allergica estrinseca
- Pneumopatia indotta da farmaci

PARTE DI MALATTIA SISTEMICA

- Connettiviti
- Infezioni polmonari croniche (virali, tubercolosi, funghi)
- Aspirazione
- Tumori (linfangite carcinomatosa, linfomi, leucemia linfatica cronica)

CAUSE MENO FREQUENTI

- Sarcoidosi
- Fibrosi polmonare idiopatica
- Vasculiti e pneumopatie emorragiche
- Pneumopatie eosinofile
- Pneumopatie cistico-distruttive (istiocitosi X, linfangiomatosi)
- Proteinosi alveolare
- Microlitiasi polmonare

INTRODUZIONE

La fibrosi polmonare idiopatica (FPI) è una delle oltre 150 malattie che fanno parte delle pneumopatie interstiziali diffuse o interstiziopatie polmonari (Tab. I).

Queste ultime costituiscono un gruppo ampio ed eterogeneo di patologie acute e croniche che hanno in comune alcune caratteristiche clinico-radiologico-funzionali quali la dispnea da sforzo, un'alterazione radiologica (infiltrazione irregolare diffusa di tipo lineare o micronodulare alla radiografia del torace) e l'ipossiemia all'emogasanalisi.

Si calcola che tali patologie rappresentino il 15-20% della totalità delle malattie respiratorie. Sebbene esse possano avere eziologia diversa, nel polmone si manifestano con alterazioni radiologicamente simili, di tipo infiammatorio, degenerativo, riparativo o neoplastico, che determinano un sovertimento anatomico delle

strutture alveolari, interstiziali, bronchiolari e vascolo-capillari. Questo comportamento ripetitivo del polmone nei confronti di agenti diversi spiega in parte la complessità e la difficoltà della diagnosi.

Tra le forme di più frequente riscontro si annoverano quelle a eziologia professionale, ambientale e da farmaci, e inoltre malattie quali la sarcoidosi, la fibrosi idiopatica e le bronchioliti. Vanno ricordate altresì le manifestazioni infettive e non infettive dei soggetti immunocompromessi, mentre sono estremamente rare condizioni come la microlitiasi polmonare e la linfangiomatosi.

Complessivamente la prevalenza delle interstiziopatie è di 81 casi per 100.000 nei maschi, questi ultimi leggermente più colpiti rispetto alle femmine, che presentano invece una prevalenza di 67/100.000 abitanti. Se prendiamo in considerazione la FPI, la prevalenza

oscilla, nelle diverse casistiche, tra i 6 e i 28 soggetti su 100.000, e questo ne fa una delle pneumopatie interstiziali più importanti.

EZIOPATOGENESI

L'eziologia della FPI è sconosciuta.

Vi sono due ipotesi patogenetiche principali:

1. quella infiammatoria, che ha avuto maggior fortuna fino a pochi anni fa, per analogia con altre malattie dell'interstizio, ma che ha perso molta della sua credibilità di fronte ai frequenti insuccessi della terapia basata sull'uso del più potente antinfiammatorio, il cortisone, eventualmente associato a un farmaco immunosoppressore;
2. quella della disregolazione fibroblastica, caratterizzata da un'esagerata risposta riparativa in seguito a un insulto sconosciuto che porta a una migrazione e proliferazione dei fibroblasti, con sovvertimento della struttura polmonare.

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Anche se ad oggi non sono disponibili dati precisi, alcuni autori riportano una prevalenza di 20 casi per 100.000 per i maschi e di 13 casi per 100.000 per le femmine, con età media di 66 anni, e l'incidenza che aumenta con l'aumentare dell'età. Non è segnalata una prevalenza di razza, né esistono zone geografiche più colpite. Sono tuttavia descritti casi ad andamento familiare. Sembrano costituire fattori di rischio per lo sviluppo della malattia il reflusso gastroesofageo, il fumo di sigaretta, l'inalazione di polvere di metallo o legno e l'uso di farmaci antidepressivi. Non è noto, però, come questi fattori possano entrare in gioco nella patogenesi della malattia.

CLINICA

Le malattie interstiziali diffuse sono state classificate in vario modo a seconda del tipo di fattori presi in considerazione: una di queste classificazioni (Tab. II) prende in considerazione la modalità di presentazione e distingue forme acute, come ad esempio le forme infettive e le vasculiti, forme episodiche, come l'alveolite allergica estrinseca e la polmonite eosinofila, e forme croniche. La FPI fa parte di quest'ultimo gruppo.

L'esordio dei sintomi è lento e insidioso; spesso passano infatti diversi mesi prima che i sintomi più importanti, e cioè la tosse secca e la dispnea da sforzo, siano interpretati nel modo corretto.

I sintomi sistemici, come la perdita di peso e l'affaticamento, talora le artralgie e le mialgie, sono gli unici in genere a essere segnalati, ma nel complesso sono poco frequenti.

Come in tutte le malattie, l'anamnesi ha un ruolo importante per cogliere precocemente i primi segnali di un'affezione così subdola, tanto più che essa talvolta viene confusa con la bronchite cronica, essendo i pazienti spesso fumatori.

TABELLA II
Classificazione clinica delle pneumopatie interstiziali diffuse.

ACUTE
<ul style="list-style-type: none"> • Infettive: batteri, funghi, virus • Allergiche: farmaci, funghi, elminti • Vasculiti emorragiche: Goodpasture, Wegener, Churg-Strauss • Sindrome da distress respiratorio dell'adulto • Criptogenetiche
EPISODICHE
<ul style="list-style-type: none"> • Polmonite eosinofila • Alveolite allergica estrinseca • Churg-Strauss
CRONICHE DA AGENTI OCCUPAZIONALI, AMBIENTALI, FARMACI
CRONICHE CON EVIDENZA DI MALATTIA SISTEMICA (CONNETTIVITI)
CRONICHE SENZA EVIDENZA DI MALATTIA SISTEMICA (LE POLMONITI INTERSTIZIALI IDIOPATICHE COME LA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA)

L'esame obiettivo del paziente può mettere in evidenza, all'ispezione, una tachipnea e, all'ascoltazione, rantoli crepitanti bilaterali, inizialmente localizzati alle basi, di solito posteriormente e poi, con l'avanzare della malattia, diffusi su tutto l'ambito polmonare. Importante è ricercare la presenza di un ippocratismo digitale, segno che si riscontra nel 25-50% dei casi.

DIAGNOSI

Di fronte a un paziente di oltre 50 anni che riferisce da mesi una tosse secca e una dispnea da sforzo e presenta alla visita rantoli crepitanti alle basi, eventualmente con dita ippocratiche, bisogna prendere in considerazione la FPI ed escludere i segni e i sintomi di un'infezione, di una neoplasia, di una connettivite o di una vasculite (Tab. III); il primo esame da richiedere è una radiografia del torace, possibilmente refertata da un radiologo esperto che sia in grado di cogliere i primi segni della malattia, rappresentati da opacità reticolari o reticolomicronodulari bilaterali prevalenti alle basi.

Il passo successivo è quello di richiedere, come spesso consiglia lo stesso radiologo, una TAC torace a strati sottili, senza mezzo di contrasto, per evidenziare quegli aspetti che, da soli, possono permettere una diagnosi di certezza, ossia un ispessimento interstiziale con piccole cisti sovrapposte che caratteristicamente prendono il nome di nido d'ape o *honeycombing*. Esse prevalgono abitualmente in sede periferica, vicino alla pleura parietale, nei campi polmonari inferiori e posteriori bilateralmente.

Giunti a questo punto dell'iter diagnostico, è opportuno che il MMG invii il paziente alla valutazione di uno specialista pneumologo, possibilmente esperto di

TABELLA III
L'anamnesi.

DIAGNOSI FPI: ANAMNESI

Si deve escludere:

- Esposizione ambientale/professionale a polveri minerali (asbesto, silice, cobalto)
- Esposizione ambientale/professionale a polveri organiche cause note di alveoliti allergiche estrinseche
- Pregressa diagnosi e/o sintomi di connettivite
- Assunzione di farmaci cause note di pneumopatie interstiziali diffuse (amiodarone, farmaci antineoplastici)
- Disordini ereditari (fibrosi polmonare familiare ecc.)
- Sintomi correlabili a infezione o neoplasia

pneumopatie interstiziali. Quest'ultimo, considerando il quadro clinico e le immagini radiologiche, si può trovare davanti a due possibilità: 1) un quadro TAC abbastanza tipico: in questo caso, se sono state escluse tutte le altre cause note di fibrosi polmonare (asbestosi, alveolite allergica estrinseca cronica, connettivite, sarcoidosi, reazione da farmaci), e sono presenti almeno 3 dei "criteri minori" sopra riportati, la diagnosi è abbastanza affidabile (Tab. IV) e l'iter diagnostico può terminare. Purtroppo, però, non sempre l'aspetto radiologico TAC è così tipico come quello sopra descritto, per cui si deve procedere all'esecuzione di una 2) broncoscopia con broncolavaggio (BAL) e biopsia transbronchiale (BTB). Con questi accertamenti, tuttavia, nella maggior parte dei casi le informazioni che si possono ottenere sono limitate all'esclusione di altre cause (sarcoidosi, istiocitosi X, neoplasie, infezioni ecc.) e raramente si giunge a una diagnosi di certezza, data l'esiguità del campione di tessuto ottenuto con la biopsia transbronchiale.

TABELLA IV
Criteri per la diagnosi clinica.

CRITERI MAGGIORI E MINORI PER SUPPORTARE LA DIAGNOSI CLINICA DI FPI

CRITERI MAGGIORI

- Esclusione di altre cause conosciute di fibrosi, come farmaci, esposizione ambientale e connettivite
- Sindrome restrittiva o alterazione degli scambi gassosi
- Opacità reticolari bibasilarli con minimo *ground glass* alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione
- Biopsia transbronchiale o lavaggio broncoalveolare non suggestivi di altra diagnosi

CRITERI MINORI

- Età > 50 anni
- Esordio insidioso o dispnea da sforzo non spiegabile
- Durata della malattia > 3 mesi
- Rantoli inspiratori bibasali

TABELLA V
Il pattern UIP
(Usual Interstitial Pneumonia).

- Il pattern di fibrosi tipo UIP può essere osservato in:
- Fibrosi polmonare idiopatica
- Connettiviti
- Tossicità da farmaci
- Fibrosi da radiazioni
- Alveolite allergica estrinseca nella forma cronica
- Asbestosi
- Fibrosi polmonare idiopatica familiare
- Sindrome di Hermansky-Pudlack

Ecco allora che per ottenere una quantità adeguata di materiale tessutale da destinare all'anatomopatologo è necessario ricorrere a una biopsia chirurgica eseguita con una tecnica moderna che prende il nome di videotoracosopia (VATS).

A tale scopo il paziente viene addormentato come per un intervento chirurgico in sala operatoria; tramite tre fori praticati nella parete toracica il chirurgo introduce una videocamera, con la quale riesce ad avere la visione della superficie polmonare ricoperta dalla pleura. Per mezzo di una suturatrice automatica si ottiene un campione sufficientemente grande e rappresentativo di tessuto polmonare da inviare all'anatomopatologo. Quest'ultimo, se riscontra il caratteristico quadro istologico di fibrosi polmonare definito UIP (*Usual Interstitial Pneumonia*), consente allo pneumologo di formulare la diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica, naturalmente a condizione di avere precedentemente escluso le altre cause in grado di determinare un quadro istologico e radiologico (i due aspetti vanno di solito di pari passo) simile (Tab. V).

TERAPIA

Prima di iniziare una qualsiasi cura, è necessario che il paziente esegua le prove complete di funzionalità respiratoria. Esse hanno lo scopo di fotografare le condizioni funzionali del polmone al momento della diagnosi e rappresentano la pietra di paragone per la valutazione nel tempo dell'evoluzione della malattia e del grado di risposta alla terapia.

Questi accertamenti comprendono:

- la spirometria (misura della capacità vitale [CV] e del volume espiratorio massimo in un secondo [VEMS]) e la determinazione del volume residuo (VR), che per lo più evidenziano un quadro di restrizione, cioè una riduzione armonica di tutti i volumi polmonari;
- la diffusione dell'ossido di carbonio (DLCO) che classicamente è ridotta nella malattia conclamata;
- l'emogasanalisi (EAB) che può evidenziare un'ipossiemia;

- il test del cammino altrimenti detto test dei 6 minuti (6MWT), di più recente introduzione e di notevole utilità pratica, da considerarsi come un vero e proprio test da sforzo, misura il numero di metri che il paziente riesce a percorrere in 6 minuti e l'eventuale comparsa di una desaturazione di ossigeno durante il cammino. Con questo test si può anche stabilire l'entità del flusso di ossigeno da somministrare per correggere la carenza riscontrata.

A questo punto lo pneumologo deve prendere una decisione importante, ovvero quella di prescrivere la terapia: si tratta di una decisione difficile perché al momento attuale non esiste una cura che abbia dimostrato di essere sicuramente efficace nei confronti di questa malattia.

Per lo più s'inizia prescrivendo un trattamento con cortisone, da solo o associato a un farmaco immunosoppressore (ad es. la ciclofosfamida o l'azatioprina), monitorando nel corso di alcuni mesi il tipo di risultato che si ottiene e controllando le prove di funzionalità respiratoria e la TAC del torace.

Se dopo alcuni mesi non si assiste a una stabilizzazione o ad un miglioramento, si ricorre a una molecola relativamente nuova e che ha suscitato grandi speranze, l'interferone-gamma (INF- γ 1b). Si tratta di una citochina normalmente prodotta dai linfociti del nostro organismo, il cui razionale terapeutico è basato sulla sua proprietà di agire come inibitore della proliferazione dei fibroblasti e della sintesi e deposizione di collagene, eventi che rappresentano, come si è detto, le caratteristiche fondamentali del processo fibrotico.

Sono stati pubblicati diversi studi, e altri sono in corso, per valutare la sua reale efficacia: quello che si può affermare con ragionevole certezza, al momento attuale, è che questo farmaco è controindicato nella malattia in fase avanzata, essendo stato dimostrato un aumento del rischio di gravi riacutizzazioni della patologia che ne accelerano l'evoluzione. Per contro, il paziente ideale per questo tipo di trattamento è quello la cui diagnosi viene posta in uno stadio iniziale di malattia.

Tra gli altri farmaci utilizzati o in corso di valutazione si

possono menzionare l'N-acetilcisteina (NAC), il pirfenidone, il bosentan; ad oggi nessuno di essi ha dimostrato risultati veramente incoraggianti.

Va infine ricordato che la FIP è una malattia destinata, nel giro di pochi anni dalla diagnosi, a evolvere verso una forma di grave e progressiva insufficienza respiratoria, e perciò in molti casi bisogna prendere in considerazione, con largo anticipo, anche un'opzione terapeutica massima quale quella rappresentata dal trapianto polmonare.

Bibliografia

- ¹ Coultas DB, Zumwalt R, Black W. *The epidemiology of interstitial lung diseases*. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:967-72.
- ² Demedts M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, et al. *Interstitial lung diseases: an epidemiological overview*. Eur Respir J 2001;18:S2-16.
- ³ Colby TV, Carrington CB. *Interstitial lung disease*. In: Thurlbeck WM, Churg AM, eds. *Pulmonary Pathology*. New York: Thieme 1995: 589-737.
- ⁴ American Thoracic Society/European Respiratory Society. *ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification of IIPs*. AJRCCM 2002;165:277-304.
- ⁵ American Thoracic Society/European Respiratory Society. *Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646.
- ⁶ Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. *Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1084-90.
- ⁷ Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. *A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med 1999;341:1264-9.
- ⁸ Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. *A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med 2004;350:125-33.
- ⁹ Honoré I, Nunes H, Groussard O, Kambouchner M, Chambellan A, Aubier M, et al. *Acute respiratory failure after interferon-gamma therapy of end-stage pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:953-7.
- ¹⁰ Swigris JJ, Kuschner WG, Kelsey JL, Gould MK. *Idiopathic Pulmonary fibrosis. Challenges and opportunities for the clinician and investigator*. Chest 2005;127:275-83.