



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Prevalenza ed evoluzione clinica delle
Pneumopatie infiltrative diffuse fibrosanti
progressive: studio osservazionale di coorte**

Relatore: Chiar.ma

Prof.ssa Martina Bonifazi

Tesi di Laurea di:

Raffaele Cavallo

A.A. 2019/2020

SOMMARIO

CAPITOLO 1. Pneumopatie infiltrative diffuse.....1

1.1. Definizione.....	1
1.2. Epidemiologia.....	2
1.3. Clinica.....	2
1.4. Diagnosi.....	3
1.5. Classificazione.....	5
1.5.1. PID idiopatiche.....	9
1.5.1.1. IPF.....	9
1.5.1.2. NSIP.....	17
1.5.1.3. IIP non classificabile.....	19
1.5.2. PID da cause note.....	20
1.5.2.1. PID associate a connettiviti (CTD-ILD).....	20
1.5.2.2. PID da farmaci (DI-ILD).....	30
1.5.2.3. PID da esposizione professionale e ambientale.....	32
1.5.2.4. Polmonite da ipersensibilità (HP).....	35
1.5.2.5. Sarcoidosi.....	39
1.6. Inquadramento delle PF-ILD.....	45
1.6.1. Introduzione.....	45
1.6.2. Definizione.....	46
1.6.2.1. Definizione della progressione nei trial clinici.....	46
1.6.2.2. Definizione della progressione nella clinica.....	47
1.6.3. Progressione e decorso clinico nelle singole PF-ILD.....	48
1.6.3.1. IPF.....	49
1.6.3.2. NSIP.....	51
1.6.3.3. IIP non classificabile.....	52
1.6.3.4. PID associate a connettiviti (CTD-ILD).....	52
1.6.3.4.1. Sclerosi sistemica (SSc-ILD).....	53
1.6.3.4.2. Artrite reumatoide (RA-ILD).....	55
1.6.3.5. PID da esposizione professionale e ambientale.....	57
1.6.3.6. Polmonite da ipersensibilità (HP).....	60
1.6.3.7. Sarcoidosi.....	61

1.7. Ruolo delle terapie antifibrotiche nelle PF-ILD.....	63
1.7.1. Farmaci antifibrotici.....	63
1.7.1.1. Nintedanib.....	63
1.7.1.2. Pirfenidone.....	66
1.7.2. Risposta agli antifibrotici nelle PF-ILD.....	68
1.7.2.1. IPF.....	69
1.7.2.2. PF-ILD non IPF.....	72
1.7.2.2.1. NSIP e IIP non classificabile.....	74
1.7.2.2.2. PID associate a connettiviti.....	75
1.7.2.2.3. PID da esposizione professionale e ambientale.....	77
1.7.2.2.4. Polmonite da ipersensibilità.....	77
1.7.2.2.5. Sarcoidosi.....	77
CAPITOLO 2. Scopo dello studio.....	78
CAPITOLO 3. Materiali e metodi.....	79
3.1. Disegno dello studio.....	79
3.2. Selezione dei pazienti.....	79
3.3. Procedure.....	79
CAPITOLO 4. Risultati.....	80
4.1. Caratteristiche del campione.....	80
4.2. Valutazione degli outcome.....	82
CAPITOLO 5 Discussione e conclusioni.....	89
5.1. Sintesi dei risultati.....	89
5.2. Limiti dello studio.....	90
BIBLIOGRAFIA.....	91

CAPITOLO 1

Pneumopatie infiltrative diffuse

1.1 Definizione

Le Pneumopatie infiltrative diffuse (Interstitial lung diseases, ILDs) sono un ampio ed eterogeneo gruppo di patologie, diverse per decorso clinico, prognosi e trattamento. Si tratta di più di 200 quadri patologici che interessano il lobulo polmonare secondario, accomunati dalla presenza di vari gradi di infiammazione, fibrosi e alterazione dell'architettura del parenchima polmonare.

La patologia origina dall'interstizio (da cui la precedente definizione "interstiziopatie polmonari"), ma si estende poi altri compartimenti, inclusi gli spazi alveolari, le piccole vie aeree, i capillari polmonari e talvolta anche la pleura e le vie aeree di maggior calibro¹.

Il lobulo polmonare secondario è la più piccola suddivisione macroscopicamente visibile del parenchima polmonare, nonché l'unità anatomo-funzionale dell'organo. Ha una forma grossolanamente conica con un diametro alla base di 15-20 mm, per cui è distinguibile alla HRCT. Esso è composto dal bronchiolo lobulare, dall'arteria lobulare e dai vasi linfatici immersi nel connettivo intralobulare. Le vene decorrono nella parte periferica, il setto interlobulare. Ciascun bronchiolo lobulare si dirama nei bronchioli terminali, i quali danno origine poi agli acini, da tre a cinque per ogni bronchiolo terminale².

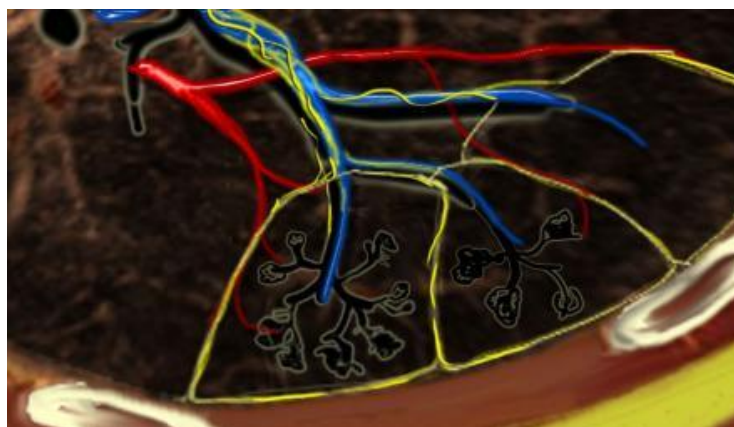


Figura 1. Lobulo polmonare secondario. In giallo i setti interlobulari. (<https://radiologyassistant.nl/chest/lung-hrct-basic-interpretation#reticular-pattern-honeycombing>)

1.2. Epidemiologia

Ad oggi è molto difficile conoscere dati certi sull'epidemiologia delle PID data la carenza di studi su questo argomento. Uno dei principali problemi deriva dalle difficoltà riscontrabili nella diagnosi: la HRCT è una tecnologia relativamente recente e i criteri ufficiali per la diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica risalgono al 2011. Si tratta poi di patologie considerate rare, per la conoscenza delle quali solo negli ultimi anni sono stati implementati dati clinici e radiologici necessari.

Il “Global burden of disease (GBD) 2016” rileva 2.305.430 casi di pneumopatie infiltrative diffuse con 127.470 morti e prevede per il 2040 4.983.860 casi con 311.250 morti³.

Esistono diversi registri di malattia stilati dalle varie associazioni di pneumologi. Anche questi sono però gravati da alcuni bias legati al fatto che molti pazienti vengono seguiti da altri specialisti e alla mancanza di uniformità nei criteri diagnostici e nelle classificazioni di malattia negli anni precedenti. Per questo motivo sono da considerare più affidabili i dati riguardanti le PID in generale piuttosto che quelli riguardanti le singole entità cliniche.

Oggi la maggior parte dei dati riguarda la IPF e altre PID più frequenti come le forme legate alla sarcoidosi, mentre scarsi e controversi sono i dati che abbiamo sulle altre forme a causa della minore frequenza dei casi, della difficoltà della diagnosi e quindi anche della mancanza di esperienza ed evidenze cliniche nella gestione di esse.

1.3. Clinica

Nonostante l'eterogeneità delle patologie comprese nella definizione, dal punto di vista clinico sono in gran parte sovrapponibili; inoltre non esistono manifestazioni specifiche di PID, perciò l'approccio diagnostico di basa soprattutto sui dati anamnestici e strumentali. Il sintomo più precoce e costante è una dispnea ingravescente, inizialmente da sforzo, poi presente anche a riposo. Possono comparire tachipnea, espressione della perdita di elasticità del parenchima, e tosse secca e stizzosa, altro sintomo molto frequente. Solo nelle fasi più avanzate di malattia si può osservare cianosi, prevalentemente da sforzo, legata all'ispessimento della membrana alveolare.

Per ciò che concerne l'esame obiettivo, l'ispezione è poco indicativa (tachipnea e riduzione delle escursioni toraciche). Si può apprezzare in forme gravi ed estese una ipofonesi plessica.

L'auscultazione è certamente più informativa, perché permette di rilevare crepitii ("velcro like") bibasali, e sibili se la malattia ha causato una alterazione stenotica delle vie aeree.

Di raro riscontro oggi è l'ippocratismo digitale, segno di ipossiemia cronica e di grave e avanzata compromissione del parenchima⁴.

1.4. Diagnosi

L'eterogeneità delle patologie comprese nella definizione di PID si confronta con una sostanziale mancanza di specificità dei quadri clinici e funzionali: alla spirometria si rileva un deficit ventilatorio di tipo restrittivo, con una riduzione della capacità polmonare totale (CPT), della capacità vitale (CV), del volume residuo (VR), con un rapporto FEV₁/CVF normale; la DLCO è ridotta; l'emogasanalisi mostra ipossiemia e, nelle fasi iniziali, normo/ipocapnia che poi evolve verso una ipercapnia. La diagnosi si deve necessariamente basare su un'attenta anamnesi, volta alla ricerca di cause specifiche, e sulla HRCT. Il BAL ha un ruolo molto modesto (con alcune importanti eccezioni) e solo in alcuni casi dubbi si ricorre alla biopsia⁴.

L'HRCT del torace è l'indagine più importante nella diagnosi e nella valutazione di gravità delle PID. Si distinguono quattro alterazioni radiologiche, che possono coesistere nella stessa condizione: *aspetto a vetro smerigliato (ground glass)*, indice di consolidamento, con una ridotta trasparenza dei campi polmonari; *aspetto nodulare*, con opacità di dimensioni variabili da <1,5 a >10 mm; *aspetto reticolare*, con sovrapposizione e intreccio di linee radiopache che delimitano aree ipertrasparenti; *aspetto a nido d'ape (honeycomb lung)*, tipico delle forme più avanzate e irreversibili di fibrosi polmonare, con un fitto reticolo di aree ipertrasparenti spesso associate a bronchiectasie da trazione⁴. In base alla presenza e alla distribuzione di queste alterazioni si identificano all'imaging dei pattern che corrispondono a diversi quadri istopatologici: i due più frequenti sono i pattern UIP (usual interstitial pneumonia) e NSIP (non specific interstitial pneumonia), seguiti dai più rari OP e LIP.

L'UIP è caratterizzato da coinvolgimento periferico e delle basi, presenza di honeycombing, riduzione del volume del parenchima (tranne se è presente enfisema), bronchiectasie, inspessimento dei setti interlobulari e opacità groundglass. Può presentarsi come idiopatico o secondario a malattie autoimmuni o esposizione professionale, in quanto espressione aspecifica di un grave danno del parenchima con una prognosi peggiore degli altri pattern^{5,6}.



Figura 2. Pattern UIP con honeycombing e bronchiectasie da trazione. (<https://radiologyassistant.nl/chest/lung-hrct-basic-interpretation#reticular-pattern-honeycombing>)

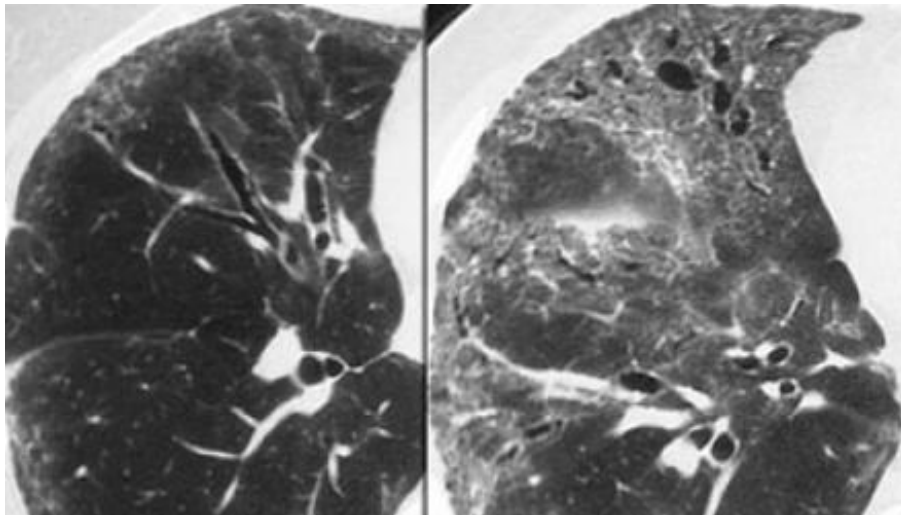


Figura 3. Pattern NSIP con ground glass e predominanza al lobo inferiore. (<https://radiologyassistant.nl/chest/lung-hrct-basic-interpretation#reticular-pattern-honeycombing>)

Il pattern NSIP si manifesta con opacità ground glass soprattutto alle basi, bronchiectasie da trazione e perdita di volume dei lobi inferiori, senza o con molto lieve honeycombing. Può essere presente un notevole overlap tra UIP e NSIP per alcune caratteristiche comuni. Anche il pattern NSIP sottende una forma idiopatica e una secondaria a connettiviti, polmonite da ipersensibilità e farmaci^{5, 7}.

L'OP è dominato da consolidamento perilobulare e broncovascolare con a volte il cosiddetto *reverse halo sign* (area centrale di aspetto ground glass circondata da consolidamento)^{7,8,9}.

Il pattern LIP mostra opacità ground glass con nodularità centrolobulari poco definite e aree cistiche^{8,9}.

1.5. Classificazione

La terapia e la prognosi delle PID dipendono fortemente dalla specifica entità patologica, per cui è fondamentale la distinzione e la classificazione. Innanzitutto bisogna distinguere le PID cosiddette idiopatiche da quelle con causa nota, e poi distinguere i diversi sottotipi. La difficoltà principale è data dalla presenza di un quadro clinico e a volte radiologico molto simile, per cui nell'iter si deve necessariamente avere un approccio multidisciplinare con una stretta collaborazione tra il medico che ha in carico il paziente (pneumologo nella maggior parte dei casi) e il radiologo, ai quali si aggiunge il patologo quando si deve approfondire con una biopsia. Fondamentale è la classificazione stilata dall'ATS/ERS nel 2002¹⁰:

1. PID da cause note:

- scompenso cardiaco
- farmaci e tossici (chemioterapici, soprattutto bleomicina, amiodarone...)
- collagenopatie (artrite reumatoide, sclerosi sistemica, s. di Sjogren, polimiosite/dermatomiosite)
- infezioni
- neoplasie
- disordini linfoproliferativi
- radiazioni
- esposizione occupazionale (pneumoconiosi)
- esposizione ambientale
- embolia settica

2. PID granulomatoze:

- sarcoidosi
- polmonite da ipersensibilità
- granulomatosi con poliangioite (Wegener)
- berilliosi

3. PID idiopatiche:

- IPF (fibrosi polmonare idiopatica)
- DIP (polmonite interstiziale desquamativa)
- AIP (polmonite interstiziale acuta)
- NSIP (polmonite interstiziale non specifica)
- LIP (polmonite interstiziale linfocitica)

- RB-ILD (bronchiolite respiratoria associata a pneumopatia infiltrativa diffusa)
- COP (polmonite organizzativa criptogenetica)

4. Altre:

- Emorragia alveolare diffusa
- Istiocitosi a cellule di Langerhans
- Polmonite eosinofila
- Neurofibromatosi
- Linfoangioleiomiomatosi

Le forme idiopatiche (IIPs) sono un gruppo eterogeneo di entità sufficientemente diverse le une dalle altre da poter essere considerate diverse malattie. In particolare la NSIP è considerata un quadro particolarmente incerto che richiede ulteriori approfondimenti che possano svelarne la vera natura, cioè una specifica forma idiopatica ma anche a volte una secondaria (da qui l'importanza dell'anamnesi nell'approccio di questi pazienti)¹⁰.

Ci sono dei limiti in queste classificazioni: il primo è legato al fatto che, mancando biomarker o parametri molto specifici, in assenza di una inadeguata indagine anamnestica si rischia di collocare il paziente nella categoria delle forme idiopatiche per non aver identificato un agente causale; il secondo è che si rischia di confondere la definizione istopatologica con quella clinica, come nel caso della NSIP o AIP, COP, LIP. E' di fondamentale importanza sapere che mentre per la diagnosi di IPF è richiesto il quadro UIP, esso è però presente anche in altre PID: mentre i patologi tendono a distinguere le PID in base al pattern istologico, i clinici lo fanno in base alle caratteristiche anamnestiche, cliniche e radiologiche, per cui ad esempio la IPF è definita dal pattern UIP ma spesso coesistono anche altri come NSIP e DIP.

Nel 2013 viene pubblicata una revisione della classificazione delle IIPs dall'ATS/ERS¹¹. In essa sono rilevabili diversi cambiamenti:

- La NSIP viene considerata come un'entità clinica a sé stante, e non come un termine ombrello che raccoglie tutti i pazienti di cui non si riesce a fare una diagnosi più specifica.
- E' stato riconosciuto che anche la NSIP, seppur in modo molto eterogeneo, può essere caratterizzata da progressione fino a stati molto avanzati.
- Sono aumentate le informazioni riguardanti le forme correlate al fumo, e in particolare le forme di fibrosi associate ad enfisema.

- La progressione naturale della IPF può essere più o meno rapida, con alcuni pazienti che rimangono stabili a lungo, e altri che soccombono a una esacerbazione acuta (in alcuni casi già al momento della diagnosi!).
- Nel contesto della IPF l'eterogeneità dei quadri radiologici e istopatologici può rendere complessa la diagnosi, per cui sarebbero utili algoritmi diagnostici ed eventuali studi su biomarker specifici.
- Sono inclusi quadri molto rari come la fibroelastosi pleuroparenchimale (PPFE) e la infiammazione e fibrosi bronchiolocentrica.

La nuova classificazione delle IIPs quindi distingue:

1) **IIPs MAGGIORI**

a) *FIBROSANTI CRONICHE*

- (1) IPF
- (2) NSIP

b) *FUMO CORRELATE*

- (1) DIP
- (2) RB-ILD

c) *ACUTE/SUBACUTE*

- (1) COP
- (2) AIP

2) **IIPs RARE**

- (1) LIP
- (2) PPFE

3) **IIPs NON CLASSIFICABILI** (Si tratta di forme in cui nonostante un accurato iter diagnostico non si riesce a identificare un quadro patologico specifico, ad esempio per la commistione di dati anamnestici e radiologici in apparenza contrastanti tra loro, e in cui BAL e biopsia non aggiungono informazioni utili alla definizione clinica.)

Lo statement ufficiale dell'ATS/ERS classifica anche il comportamento clinico di queste forme idiopatiche, in base al pattern istologico, alla severità definita dai test funzionali (6MWT, spirometria, DLCO), al quadro definito dalla HRCT. Bisogna sempre tenere conto del fatto che alcune forme come la NSIP possono sottendere diversi comportamenti clinici e diverse

evoluzioni, e che la categoria del comportamento clinico può comunque dipendere da differenze interindividuali e nello stesso individuo dall'aggravamento nel tempo della patologia.

COMPORTAMENTO CLINICO	OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO	STRATEGIA DI MONITORAGGIO
Reversibile e autolimitante (alcune forme di RB-ILD)	Rimuovere le possibili cause	Monitoraggio a 3 e 6 mesi per confermare la regressione
Reversibile con rischio di progressione (alcune NSIP, DIP, COP)	Ottenere una iniziale risposta e poi modulare la terapia per minimizzare la progressione	Monitoraggio a 3 e 6 mesi per verificare la risposta e poi a lungo termine per verificare il mantenimento
Stabile con malattia residua (alcune forme di NSIP)	Mantenere la stabilità	Monitoraggio a lungo termine per valutare il decorso
Progressiva, irreversibile, ma con una potenziale stabilizzazione (alcune NSIP)	Stabilizzare	Monitoraggio a lungo termine per valutare il decorso
Progressiva e irreversibile nonostante la terapia (alcune NSIP, ma soprattutto la IPF)	Rallentare la progressione	Monitoraggio a lungo termine per valutare il decorso e la necessità di terapia palliativa o trapianto

Tabella 1. *Classificazione secondo il comportamento clinico e strategie¹¹.*

La ricerca ha tentato di identificare dei biomarcatori clinici che siano di aiuto nella diagnosi differenziale delle diverse forme idiopatiche, ma anche nella stima della prognosi e dell'evoluzione della malattia. Nella IPF il rapido declino funzionale e la ridotta sopravvivenza sono stati associati ad elevati livelli sierici di proteine di origine epiteliale e macrofagica come SP-A, SP-D, KL-6, CCL18 e MMP-7. Si tratta di dati che richiedono ulteriori valutazioni, ma suggeriscono che in futuro il dosaggio di queste molecole possa aiutare a completare l'iter diagnostico, in particolare per le NSIP che mostrano caratteristiche dubbie¹¹.

1.5.1. PID idiopatiche

1.5.1.1. IPF

Definizione

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una specifica forma di PID cronica e progressiva a causa sconosciuta. Colpisce soprattutto gli adulti, è limitata ai polmoni, ed è definita dal pattern radiologico della UIP¹².

Epidemiologia

E' la più comune tra le IIPs, colpisce soprattutto il sesso maschile¹³. L'incidenza aumenta con l'età e tipicamente la malattia sia manifesta nella sesta e settima decade di vita in modo subdolo con la comparsa di dispnea. Raramente l'esordio avviene con una esacerbazione di malattia. Non ci sono studi sufficientemente accurati su incidenza e prevalenza della malattia: si stima un'incidenza tra 4,6 e 16,3 casi su 100.000 abitanti/anno; la prevalenza sembra essere tra 14 e 42 casi su 100.000 abitanti/anno. Non è ancora noto se la malattia sia influenzata da fattori geografici, etnici o culturali¹⁴.

Fattori di rischio

1. Fumo di sigaretta: soprattutto >20 pack/year. Il fumo rimane un fattore di rischio anche dopo la cessazione, perché causa di un danno che si automantiene^{12,14}.
2. Esposizione ambientale: polveri di metalli, legname, lavoratori di pietre, allevamenti, parrucchieri, polveri di animali o vegetali. Bisogna tenere in considerazione il fatto che gli studi sulle esposizioni ambientali sono sempre soggetti a diversi bias e limiti¹²
3. Agenti infettivi: in particolare EBV, HCV^{12,14}, CMV, HHV-7, HHV-8, BK, JC¹⁴. I dati sono però ancora contrastanti e non si possono finora trarre conclusioni definitive^{14,15}.
4. Reflusso gastroesofageo: è una condizione comune nei pazienti con IPF e nella maggior parte dei casi rimane asintomatica; può avere un ruolo anche un reflusso alcalino¹⁴.
5. Fattori genetici (soprattutto nei casi a insorgenza precoce): nelle forme sporadiche sono stati rilevati polimorfismi di diverse citochine (IL-6, IL-8, IL-10) ed enzimi (ACE, α 1-antitripsina), molecole profibrotiche (TGF β), metalloproteasi, proteine del pathway della coagulazione e surfactante, ma nessuna associazione è stata per ora confermata. L'importanza dei fattori genetici sembrerebbe essere confermata dalla presenza di

forme familiari di IPF (<5% dei casi), a trasmissione autosomica dominante, di cui però non è ancora stata identificata con certezza l'anomalia genetica causale¹⁴.

Patogenesi

E' ormai confermato da vari studi il fatto che l'azione ripetuta dei fattori di rischio sull'epitelio alveolare alteri l'equilibrio tra danno e riparazione con la comparsa di fenomeni infiammatori e con l'attivazione di un signalling profibrotico. Ciò provoca una attivazione dei fibroblasti e la deposizione di matrice che altera l'architettura del polmone e riduce gli scambi gassosi. Il TGF β è una citochina ubiquitaria coinvolta in molte patologie caratterizzate da fibrosi. Una prolungata iperespressione del TGF β sopprime l'infiammazione e promuove la fibrogenesi stimolando la migrazione dei fibroblasti, la loro attivazione e differenziazione in miofibroblasti e la produzione di proteine della matrice extracellulare¹⁶.

Altri fattori potrebbero essere implicati: si è osservato un aumento dell'IGF-1 o un'aumentata attivazione del suo recettore indotti probabilmente dal TGF β , dati che suggeriscono un ruolo di questo fattore nella risposta incontrollata al danno¹⁶; anche la senescenza cellulare potrebbe avere un ruolo perpetuando l'anomala comunicazione tra epitelio e mesenchima, come sostenuto da chi ha riscontrato un accorciamento dei telomeri negli pneumociti e leucociti di pazienti affetti da IPF¹⁷.

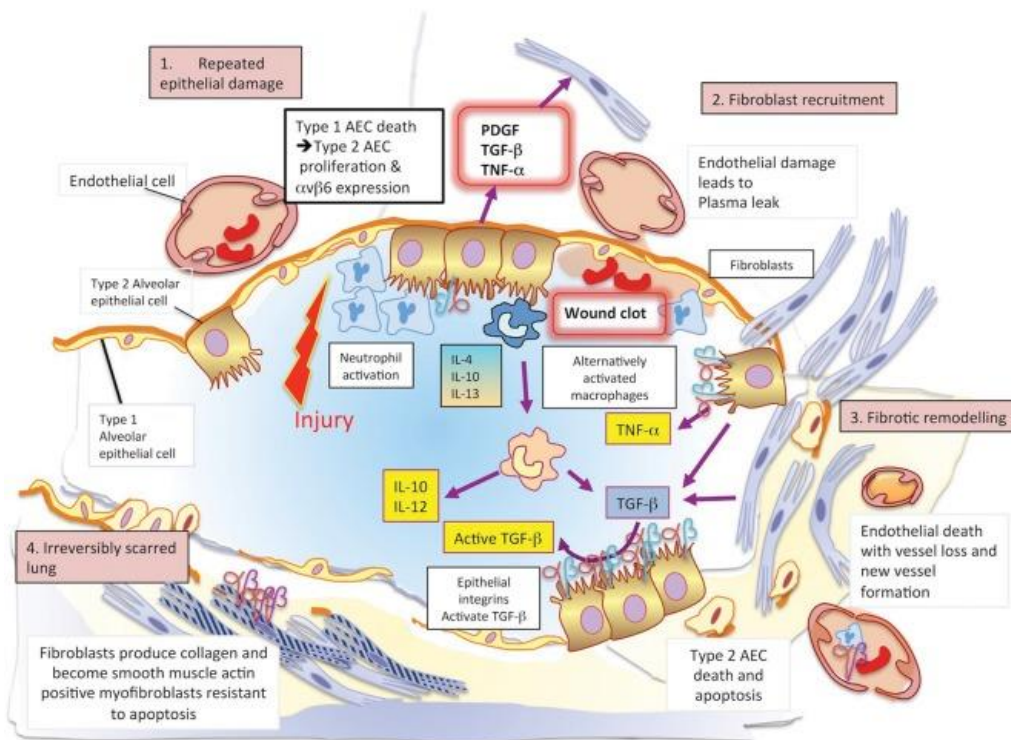


Figura 4. Modello di patogenesi della IPF. (Mikolasch T et al. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. Clin Med (Lond). 2017 Apr; 17(2): 146–153.)¹³

A prescindere dall'innesco del processo, che a tutt'oggi rimane ancora poco compreso, una volta aumentati i livelli di TGF β e richiamati miofibroblasti, inizia un processo che si automantiene, in quanto i miofibroblasti stessi possono produrre il TGF β che li richiama. Queste cellule inoltre esprimono l'integrina $\alpha\text{v}\beta 6$, sono resistenti all'apoptosi e secernono collagene di tipo IV. Quando inizia la deposizione di collagene il parenchima polmonare è già alterato dall'infiammazione e inizia a ridursi lo scambio di gas. A questo punto viene sovvertita anche l'architettura vascolare con perdita di vasi affiancata a neoangiogenesi guidata da VEGF e PDGF che vengono prodotti dai miofibroblasti e dalle piastrine in loco¹³.

Clinica

La fibrosi polmonare idiopatica va sospettata in tutti i pazienti che presentano dispnea da sforzo, comunemente associata a tosse secca e stizzosa, crepitii bibasali velcro-like, ippocratismo digitale. Il sospetto è ancora più consistente in caso di familiarità, fumo di sigaretta, età avanzata (>60 anni)^{12,14}.

Diagnosi

L'approccio al paziente con sospetta IPF prevede innanzitutto una accurata anamnesi, seguita da un attento esame obiettivo. Deve essere studiata con attenzione in particolare la presenza di collagenopatie, di immunodeficienza correlata ad HIV, neoplasie solide o ematologiche attive o pregresse e le relative terapie, fumo di sigaretta, uso di droghe, uso di farmaci, esposizione lavorative presenti o passate, familiarità per patologie polmonari¹⁰.

L'American Thoracic Society e la European Respiratory Society hanno pubblicato uno statement che descrive i criteri necessari alla diagnosi di IPF^{12,14}:

1. Esclusione di altre cause note di PID
2. Pattern UIP alla HRCT
3. Nei pazienti sottoposti a biopsia specifiche combinazioni di immagini radiologiche e pattern istologici

L'HRCT è il principale esame diagnostico in questi pazienti, in quanto permette in molti casi di evitare la biopsia, ma deve essere interpretato da un radiologo esperto: è richiesta la presenza di un pattern UIP definito (figura 2), che ha una sensibilità del 40% e una specificità del 95% nel riconoscere il corrispondente pattern UIP istologico. La principale caratteristica è la presenza dell'honeycombing; tuttavia in circa un terzo dei pazienti questa non è osservabile in maniera certa, per cui questo sottogruppo rientra nella categoria in cui la biopsia è indicata¹³.

IPF suspected*		Histopathology pattern			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely)**	Non-IPF dx
	Indeterminate for UIP	IPF	IPF (Likely)**	Indeterminate for IPF***	Non-IPF dx
	Alternative diagnosis	IPF (Likely)** /non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx

Tabella 2. Combinazioni di pattern HRCT e pattern istologici nella diagnosi di IPF¹²

Il BAL non risulta tra i criteri diagnostici e ci sono diversi dati discordanti soprattutto tra Europa e nord America nella frequenza di utilizzo: in linea generale è più utile a escludere altre forme di PID piuttosto che nel processo diagnostico della IPF.

	UIP CERTA	UIP PROBABILE	UIP INDETERMINATA	DIAGNOSI ALTERNATIVA
BIOPSIA	Densa fibrosi con distorsione architetturale (honeycombing) Distribuzione subpleurica e/o parasettale della fibrosi Distribuzione “patchy” della fibrosi Foci di fibroblasti Assenza di aspetti riferibili ad altra diagnosi	Presenza delle caratteristiche della UIP certa ma con una distribuzione troppo limitata Assenza di aspetti riferibili ad altra diagnosi	Fibrosi con o senza distruzione architetturale, con caratteristiche compatibili anche con una forma secondaria Aspetti riferibili ad altra diagnosi	Aspetti riferibili ad altra diagnosi Riscontri istologici riferibili ad altra ILD

Tabella 3. Categorie istologiche della UIP¹².

La biopsia transbronchiale standard è poco utile per le limitate dimensioni del pezzo istologico, mentre la criobiopsia è da preferire, perché permette di ottenere frammenti di dimensioni maggiori e di minimizzare gli artefatti dovuti al sanguinamento e alla distruzione dell'architettura del parenchima; la biopsia chirurgica con tecnica VATS rimane il gold standard ma il suo utilizzo viene limitato ai pazienti in cui il quadro rimane dubbio a causa dei più elevati tassi di mortalità e morbidità legati alla procedura¹³.

Sia per l'HRCT che per la biopsia si distinguono delle categorie diagnostiche: UIP certa, UIP probabile, UIP indeterminata, diagnosi alternativa¹².

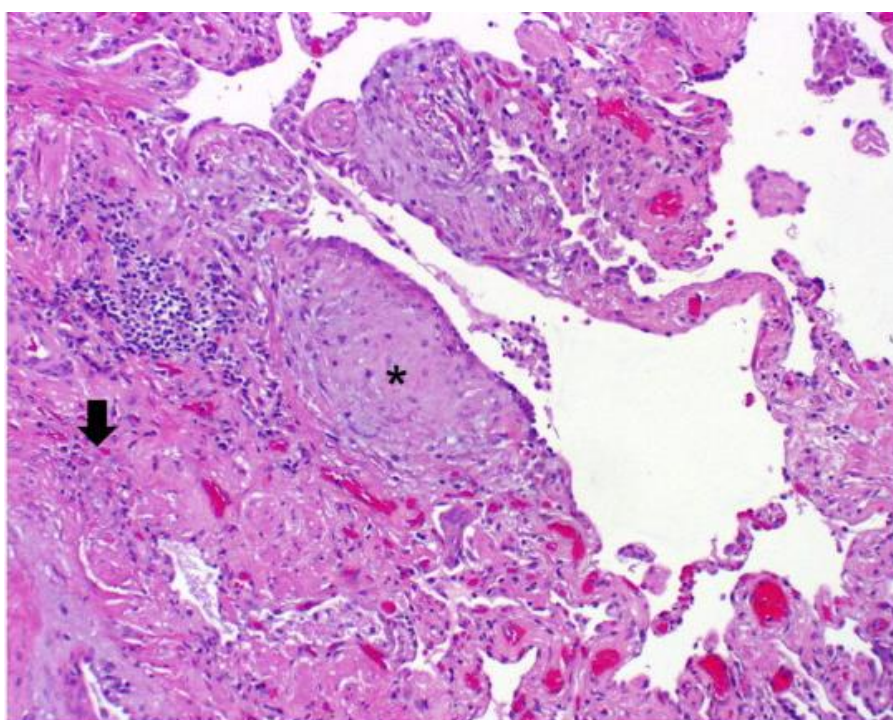


Figura 5. Biopsia chirurgica con pattern UIP. Accanto all'area di fibrosi cronica (freccia) c'è un focus di fibroblasti (asterisco), riconoscibile per la forma convessa e l'edema, suggestivo di danno polmonare recente. (Raghu G. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med Vol 183. pp 788–824, 2011)¹⁴

Non esiste quindi un singolo esame sufficiente a garantire la certezza della diagnosi: il gold standard consiste nell'applicare un approccio multidisciplinare almeno nei casi che rimangono incerti nonostante le indagini strumentali e invasive. Questo approccio aumenta la concordanza intra e inter osservatori, riduce il numero di pazienti sottoposti a biopsia e identifica con maggiore certezza quelli in cui la biopsia ha un ruolo fondamentale^{12,13}.

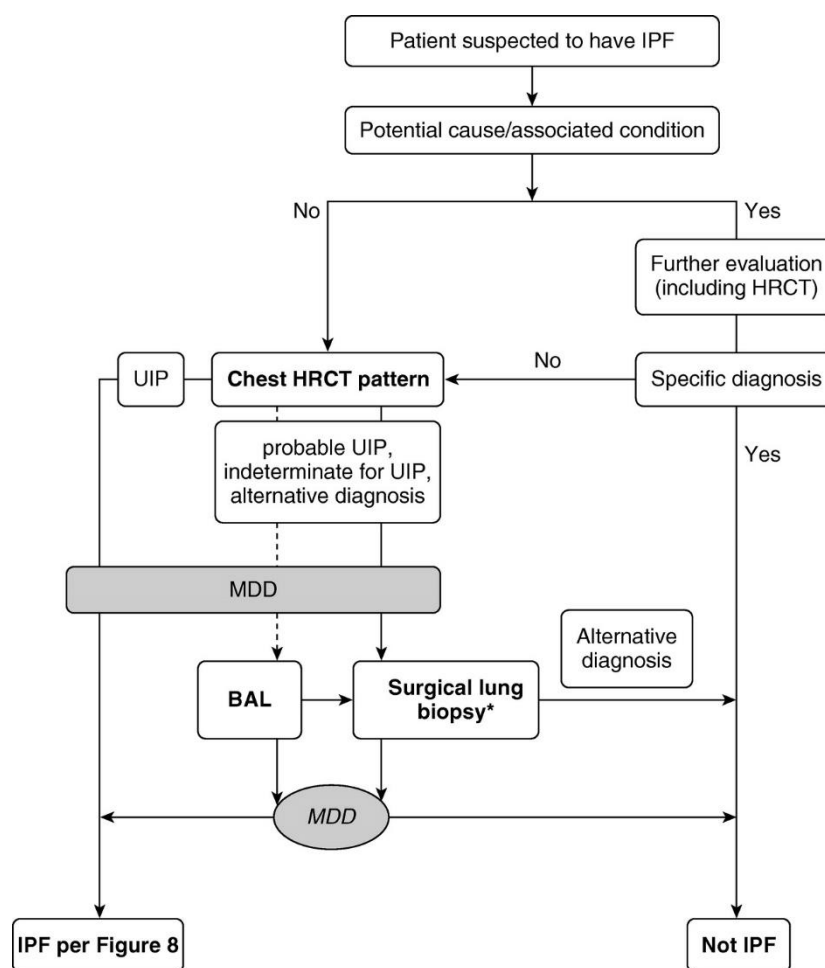


Figura 6. MDD:multidisciplinary discussion; iter diagnostico IPF(Raghu G. et al. *Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Sep 1;198(5):e44-e68.)¹²

Test sierologici per identificare la presenza di malattie autoimmuni sono consigliati in tutti i pazienti in fase iniziale anche in assenza di sintomi, soprattutto per quanto riguarda anticorpi antinucleo, fattore reumatoide e anticorpi anti peptidi citrullinati ciclici; non è consigliato di routine il titolo di Jo-1, SS-A, SS-B, scl-70, PM-1, ma solo in pazienti selezionati. ANA e FR risultano spesso positivi anche in relazione all'età dei pazienti, non avendo una specificità elevata, per cui in caso di positività in assenza di sintomi occorre valutare attentamente una possibile positività non correlata a connettivite¹⁴.

Decorso

La storia naturale della malattia consiste in un progressivo declino della funzione polmonare fino alla morte per insufficienza respiratoria o altre comorbidità. Diversi studi retrospettivi

indicano una mediana di sopravvivenza di circa 3 anni dalla diagnosi^{18,19}, ma altri sospettano che il dato sia in realtà sottostimato. Non è possibile definire al momento della diagnosi una precisa prognosi per il paziente: alcuni mostrano un lento ma progressivo peggioramento, altri una relativa stabilizzazione con peggioramento più tardivo, altri ancora un decorso caratterizzato da molteplici riacutizzazioni. Non ci sono ancora dati certi che descrivano questo fenomeno come conseguenza di una diversa espressione di malattia o di fattori etnici o geografici. Il decorso della malattia può essere complicato dallo sviluppo di enfisema (quindi con una sindrome mista, sia restrittiva che ostruttiva) o di bronchiectasie con sovrainfezioni batteriche ricorrenti, o di ipertensione polmonare¹⁴.

Si osservano esacerbazioni di malattia in corso di episodi di polmonite, scompenso cardiaco, pneumotorace, embolia polmonare, o anche in assenza di una patologia acuta diagnosticata: in questi casi è difficile capire se si tratti di un episodio concomitante non diagnosticabile o di una effettiva accelerazione di malattia. Storicamente i criteri per definire una esacerbazione di malattia sono il peggioramento della dispnea in 1 mese, l'evidenza di ipossiemia, nuovi infiltrati alla HRCT e l'assenza di un'altra spiegazione come le patologie precedentemente elencate.

La peggiore comorbidità per questi pazienti rimane l'ipertensione polmonare (PAP>25 mmHg), tra l'altro spesso associata¹⁴.

Il paziente va monitorato valutando periodicamente il grado soggettivo di dispnea, i dati spirometrici, la DLCO, le immagini HRCT. Il follow up è eseguito a intervalli di 6 mesi, ma in presenza di una esacerbazione viene ovviamente valutato anche al di fuori di questo schema.

Terapia

Gli unici farmaci attualmente in grado di rallentare la progressione di malattia sono il Pirfenidone e il Nintedanib, di cui si parlerà estesamente nel successivo capitolo.

Oltre a questi due farmaci antifibrotici, negli anni vari studi hanno cercato delle possibilità terapeutiche per il controllo del decorso e delle complicanze della malattia. Nel 2015 sono state pubblicate le linee guida aggiornate di diverse società scientifiche impegnate nello studio della IPF (American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, Latin American Thoracic Association)²⁰:

- Sebbene vari studi abbiano evidenziato la presenza di uno stato procoagulativo sottostante la fibrosi, è fortemente sconsigliato l'uso di anticoagulanti se non per altre

condizioni presenti che ne giustifichino l'uso, a causa dei potenziali effetti avversi non giustificati da un effettivo impatto sulla IPF.

- Ci sono forti raccomandazioni contro l'uso dell'Imatinib, inibitore delle tirosin kinasi, in quanto gli eventi avversi e l'elevato costo della terapia non si accompagnano a un miglioramento.
- Forte raccomandazione contro l'uso della combinazione Prednisone+Azatioprina+N-acetilcisteina, per lo scarso effetto sulla mortalità. Anche l'N-acetilcisteina in monoterapia non ha mostrato effetti significativi.
- Sconsigliato l'uso di Ambrisentan, Bosentan, Macitentan (antagonisti del recettore dell'endotelina) anche nei pazienti con ipertensione polmonare, in quanto si tratta di farmaci con diversi effetti collaterali e utilizzati solo in caso di ipertensione polmonare idiopatica.
- Possono essere usati inibitori di pompa protonica, in quanto il reflusso gastroesofageo è un fattore di rischio di IPF ed eventuali microaspirazioni possono peggiorare il quadro clinico di questi pazienti; non ci sono però dati certi di un reale impatto.
- Sconsigliato l'uso di sildenafil se non per altre condizioni associate a causa degli effetti collaterali.

Per il resto valgono le raccomandazioni dell'analogo statement del 2011¹⁴. In particolare:

- Non ci sono evidenze a supporto dell'uso cronico di steroidi, i quali inoltre sono gravati da molteplici effetti collaterali nella somministrazione a lungo termine.
- Per quanto riguarda l'ossigenoterapia, essa viene prescritta durante l'attività fisica per i pazienti con ipossiemia legata allo sforzo. Non ci sono dati assolutamente certi, ma c'è consenso nel somministrare ossigeno a lungo termine nei pazienti con ipossiemia a riposo ($SpO_2 < 88\%$).
- Le esacerbazioni acute di malattia possono essere trattate con corticosteroidi, ma non ci sono dati specifici su dose, durata e modalità di somministrazione.
- Anche la tosse può rispondere ai corticosteroidi o agli oppiacei (es. codeina)

1.5.1.2. NSIP

Definizione ed epidemiologia

La polmonite interstiziale non specifica (NSIP) è forma idiopatica di ILD che può mimare la fibrosi polmonare idiopatica nella sua presentazione clinica, ma ha una prognosi favorevole, con una mediana di sopravvivenza maggiore di 9 anni. La NSIP rappresenta il 25% delle IIPs, identificandosi così come la seconda IIP per frequenza dopo la IPF. Colpisce spesso i non fumatori e in misura lievemente maggiore il sesso femminile; tipicamente compare in età più precoce della IPF (età mediana di 50 anni)²¹.

Clinica

La malattia si presenta classicamente con dispnea e tosse secca. Possono essere presenti sintomi costituzionali come astenia e perdita di peso, occasionalmente febbricola. Inizialmente si apprezzano crepitii bibasali che poi tendono a diffondersi.

I sintomi compaiono in maniera graduale e subdola, mediamente tra i 6 e i 18 mesi prima della diagnosi¹⁰.

Diagnosi

I test funzionali mostrano le stesse alterazioni della IPF ma di gravità minore: la spirometria indica la presenza di un deficit ventilatorio restrittivo e raramente anche la coesistenza di un lieve deficit ostruttivo; la DLCO è ridotta; più di un terzo dei pazienti presenta ipossiemia da sforzo. In una minoranza dei casi le alterazioni sono più severe¹⁰.

A differenza della IPF nella NSIP, data l'eterogeneità della condizione e la possibilità che tale pattern sottenda altre entità cliniche, soprattutto secondarie, il BAL può avere un ruolo importante: esso mostra la presenza di leucocitosi, assieme ad un aumento di eosinofili e neutrofili, in circa il 50% dei pazienti. Questo dato, insieme ai test funzionali e al quadro rilevabile alla HRCT, rafforza il sospetto di NSIP¹⁰.

Indispensabile anche in questo caso è ovviamente la HRCT, la quale mostra un pattern NSIP (figura 3) che viene definito da^{10,11,21,22}:

- Opacità reticolari prevalentemente ai lobi inferiori
- Bronchiectasie da trazione
- Perdita di volume dei lobi polmonari

- Distribuzione diffusa e subpleurica nella maggior parte dei casi
- Assenza di coinvolgimento subpleurico nel 20% circa dei casi (molto utile ai fini della diagnosi differenziale)
- Opacità ground glass bilaterali
- Assenza di honeycombing nella maggioranza dei casi (principale elemento di diagnosi differenziale con la IPF), anche se la prevalenza di tale pattern può aumentare durante il decorso¹¹.

Molti casi rimangono dubbi dopo le indagini radiologiche, soprattutto se è presente honeycombing e distribuzione subpleurica delle alterazioni. In questi casi, se nonostante l'approccio multidisciplinare non si risolve il problema della diagnosi differenziale, si ricorre alla biopsia. Anche in questo ambito si tratta essenzialmente di una diagnosi di esclusione che prevede il riconoscimento dello specifico pattern istopatologico di NSIP^{10,21}:

- Fibrosi interstiziale più o meno densa
- Foci di fibroblasti assenti o inconsistenti (principale differenza con il pattern UIP)
- In alcuni casi la fibrosi ha una distribuzione definita "patchy", in altri casi è più diffusa
- Interstizio dei setti alveolari espanso dalla fibrosi, ma con architettura alveolare conservata
- Infiltrati di linfociti e plasmacellule di grado lieve o moderato

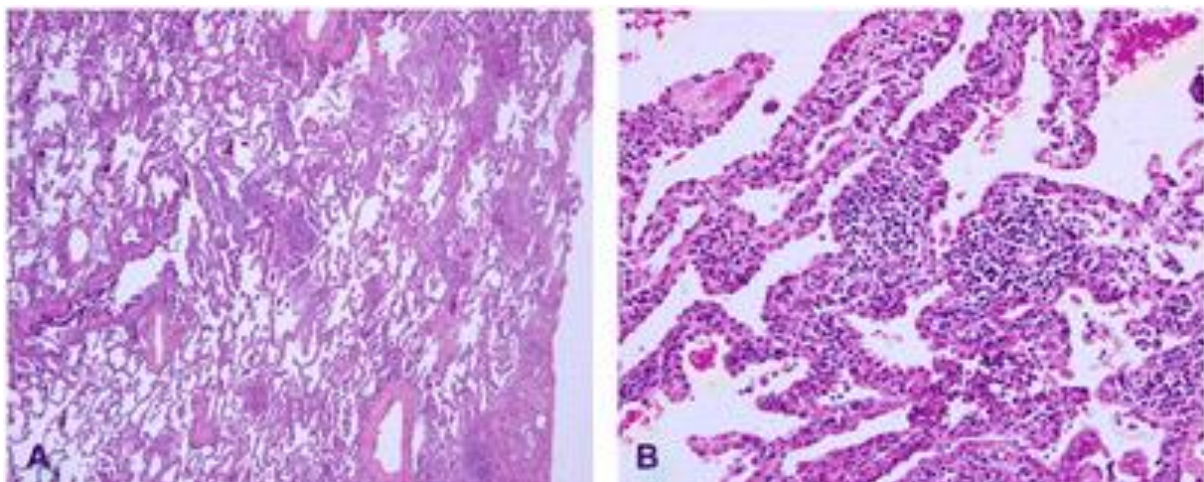


Figura 7. NSIP. (A) le pareti alveolari sono inspessite da un infiltrato uniforme e cellulare, con architettura del polmone conservata. (B) infiltrato ricco di linfociti e plasmacellule. (Travis W.D. et al. *Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia Report of an American Thoracic Society Project. Am J Respir Crit Care Med* Vol 177. pp 1338–1347, 2008)²².

Decorso

La prognosi è variabile e sembra dipendere dall'entità della fibrosi. In alcuni pazienti la malattia può regredire completamente, in altri casi si stabilizza rispondendo al trattamento. Una minoranza di pazienti può presentare progressione fino alla morte¹⁰. La mortalità a 5 anni è stimata intorno al 18%²².

1.5.1.3. IIP non classificabile

La revisione della classificazione delle IIPs proposta dall'ATS/ERS nel 2013¹¹ prevede la creazione di questa sottoclasse per identificare tutti quei casi in cui nonostante le indagini strumentali e invasive e l'approccio multidisciplinare, non si è riusciti a diagnosticare un quadro clinico specifico.

Si stima siano il 10% delle forme idiopatiche, rappresentando quindi la quarta ILD per frequenza. Hanno un decorso clinico eterogeneo in base alle caratteristiche identificabili radiologicamente e alla biopsia, ma in generale la mediana di sopravvivenza è maggiore rispetto alla IPF e simile alle PID non IPF. Predittori indipendenti di mortalità sono il grado di fibrosi e la DLCO: più questi sono paragonabili al range riscontrabile nella fibrosi polmonare idiopatica, peggiore è la prognosi²³.

Svariate situazioni cliniche possono rientrare in questa categoria:

- Assenza di adeguate e specifiche informazioni cliniche, radiologiche o istologiche.
- La terapia con corticosteroidi iniziata senza una diagnosi, terapia che modifica il quadro radiologico ma soprattutto istologico, ad esempio in alcune forme idiopatiche minori come la LIP o la DIP in cui dopo il trattamento può residuare solo un pattern NSIP.
- La coesistenza di diversi pattern nello stesso paziente senza che uno prevalga sugli altri.
- Una carenza nell'approccio multidisciplinare per cui tardivamente la patologia si svela come secondaria.
- La possibilità che si tratti di un quadro non ancora identificato, quindi una entità clinica sconosciuta.

1.5.2. PID da cause note

1.5.2.1. PID associate a connettiviti (CTD-ILD)

Il polmone è uno degli organi più colpiti dalle connettiviti autoimmuni, in particolare in corso di sclerosi sistemica, artrite reumatoide, sindrome di Sjogren, polimiosite, dermatomiosite. I possibili quadri clinici presenti sono pleuriti, ipertensione polmonare, coinvolgimento bronchiale e bronchiolare, deficit restrittivo secondario alla sarcopenia e astenia che coinvolgono anche i muscoli del torace, pneumopatie infiltrative diffuse secondarie alla malattia stessa o anche ai farmaci immunosoppressori che i pazienti assumono^{24,25,26}.

Per ciò che concerne le cosiddette CTD-ILD (connective tissue disease-interstitial lung disease), la frequenza delle manifestazioni, la presentazione clinica, la gravità, il decorso e la prognosi dipendono soprattutto dalla connettivite sottostante. In generale sono dal punto di vista prognostico la peggiore complicanza delle connettiviti autoimmuni; tuttavia nonostante vengano spesso considerate come unico gruppo, mostrano una notevole eterogeneità sotto tutti i punti di vista²⁶.

	SCLEROSI SISTEMICA	ARTRITE REUMATOIDE	SINDROME DI SJOGREN	POLIMIOSITE/ DERMATOMIOSITE
FREQUENZA	Molto frequente	Frequente	Possibile	Molto frequente
TIPO	NSIP (80- 90%) UIP (10- 20%)	UIP (50-60%) NSIP, OP, DIP (40-50%)	NSIP (28- 60%) LIP (20%)	NSIP, OP, UIP, DAD

Tabella 4. Eterogeneità nelle CTD-ILD²⁶.

Nella maggior parte dei casi la PID viene diagnosticata contemporaneamente o dopo la CTD, ma in alcuni casi il coinvolgimento polmonare precede, a volte anche di anni, le manifestazioni cliniche della malattia sistemica: proprio per questo motivo di fronte a ogni paziente con PID bisogna sempre tenere in considerazione la possibilità di una connettivite sottostante, anche non

ancora manifesta clinicamente^{24,25}. C'è poi un ulteriore problema: alcuni pazienti potrebbero presentare un quadro clinico dominato dal coinvolgimento polmonare per la coesistenza di una forma frusta della malattia autoimmune. E' il caso della sclerosi sistemica sine scleroderma, cioè con coinvolgimento viscerale, specificità anticorpali positive, alterazioni del letto capillare, ma senza le classiche inconfondibili manifestazioni cutanee di malattia; similmente, alcuni pazienti possono presentare manifestazioni cutanee floride di dermatomiosite, coinvolgimento polmonare, ma nessuna evidenza clinica di miosite; o ancora, si può presentare un caso di PID senza riscontro clinico di miosite, ma con enzimi muscolari aumentati. Bisogna quindi porre estrema attenzione nel processo diagnostico, soprattutto perché i progressi nella ricerca permettono o permetteranno in futuro un approccio terapeutico molto più specifico per ogni entità diagnostica appartenente al gruppo delle PID²⁴.

Per quanto concerne la terapia immunosoppressiva, la decisione in generale dipende da: velocità di progressione di malattia, gravità del coinvolgimento polmonare, malattia sottostante, stato generale del paziente ed età²⁵.

Sclerosi sistemica

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da disfunzione endoteliale con una vasculite dei piccoli vasi, alterazione dei fibroblasti con eccessivo deposito di matrice, e anomalie immunologiche. Si distingue in base al coinvolgimento cutaneo in sclerosi cutanea diffusa (dcSSc), sclerosi cutanea limitata (lcSSc) e SSc sine scleroderma. Ogni organo può essere colpito ma il polmone rimane il più danneggiato per la comparsa di fibrosi (soprattutto nella dcSSc) e ipertensione polmonare (soprattutto nella lcSSc), le due principali cause di morte in questi pazienti^{25,27}. In misura minore, sul polmone agiscono anche dei fattori indiretti: il reflusso gastroesofageo, infezioni, tossicità da immunosoppressori, debolezza dei muscoli respiratori, fibrosi cutanea con sindrome toracica restrittiva, coinvolgimento cardiaco²⁷. La mediana di sopravvivenza nei pazienti con SSc-ILD è tra i 5 e gli 8 anni²⁵.

Da studi autoptici si è rilevato un coinvolgimento dell'interstizio polmonare nel 90% dei pazienti, mentre dal punto di vista clinico i pazienti sintomatici raggiungono il 75% del totale²⁷. I fattori di rischio sono²⁷:

- il reflusso gastroesofageo (estremamente caratteristico della SSc, dato il coinvolgimento viscerale), sia acido che alcalino, la cui frequenza ed entità correla con il grado di fibrosi²⁵

- positività degli anticorpi anti topoisomerasi, mentre gli anti centromero e anti DNA-polimerasi III sono meno associati alla ILD^{26,27}.
- Fattori genetici (etnia afro-americana)
- Grado di coinvolgimento cutaneo
- Livelli di creatinina e CPK
- Sesso maschile
- Gravità dei risultati dei test funzionali alla diagnosi²⁶

La patogenesi non è del tutto chiara, ma sembra che anche il polmone subisca gli effetti del danno del microcircolo, dell'attivazione dei fibroblasti e dell'infiltrato infiammatorio. I pazienti presentano elevati livelli di IL-8, TNF α e altri mediatori infiammatori nel BAL. Inoltre, il BAL può risultare già alterato nel 50% dei pazienti che non presentano ancora una PID rilevabile alla HRCT. I pazienti con SSc presentano anche alti livelli di anticorpi anti fibroblasti, i quali possono stimolare i loro bersagli a produrre matrice²⁷.

La HRCT mostra un pattern NSIP nella maggior parte dei casi, con opacità ground glass; può essere osservato anche un pattern UIP, con honeycombing in circa un terzo dei pazienti, soprattutto con lcSSc. Il quadro tende a progredire con l'estensione dell'honeycombing e la comparsa di bronchiectasie²⁷.



Figura 8. HRCT di un paziente con sclerosi sistemica che mostra fibrosi reticolare e opacità ground glass in assenza di honeycombing significativo. Il paziente presenta un livello idro-aereo nell'esofago a causa della sclerosi con dismotilità dell'organo. (Solomon J et al. Scleroderma lung disease. Eur Respir Rev. 2013 Mar 1; 22(127): 6–19.)²⁷.

I test funzionali indicano una sindrome ventilatoria restrittiva, di grado variabile a seconda del coinvolgimento rilevato alla HRCT, ma severa nella maggior parte dei casi, peggiorata anche dalla fibrosi cutanea del torace e dall'indebolimento dei muscoli respiratori accessori.

Alla biopsia l'80% dei pazienti presenta un pattern NSIP con spiccata fibrosi, mentre il 20% un UIP che, confrontato con quello dalla IPF, mostra infiammazione di grado maggiore ma meno foci di fibroblasti²⁷.

Diversi studi consigliano l'utilizzo di ciclofosfamide, con dosi e durata da stabilire in base al quadro clinico sia della PID sia della sclerosi sistemica²⁵. Il micofenolato mofetile ha permesso un miglioramento o comunque una stabilizzazione in molti casi^{25,28}. Anche il Rituximab ha dato ottimi risultati con la stabilizzazione e regressione sia della sclerosi sia della PID^{25,29}.

Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria sistemica a patogenesi autoimmune che coinvolge le articolazioni causando una progressiva, simmetrica, erosiva distruzione della cartilagine e dell'osso. Colpisce circa l'1% della popolazione e, nonostante le articolazioni siano il principale bersaglio, ci sono varie manifestazioni extra-articolari come noduli sottocutanei, vasculite, uveite e coinvolgimento polmonare con danno del parenchima, pleuriti, vasculiti polmonari, ipertensione polmonare: la RA-ILD (Rheumatoid Arthritis-interstitial lung disease) è la più frequente manifestazione polmonare in questi pazienti, comparando in circa il 10-20% dei casi³⁰. Essa è anche un importantissimo fattore prognostico, essendo il 10% delle morti per artrite reumatoide attribuibili alla PID²⁵. La sopravvivenza mediana è stimata a 2,6 anni dalla diagnosi di RA-ILD (mentre nella AR senza coinvolgimento polmonare risulta pari a 9,9 anni)³⁰.

Il coinvolgimento polmonare di solito compare entro 5 anni dalla diagnosi di artrite reumatoide, ma nel 10% dei casi può precederla. La comparsa della PID correla con la gravità del coinvolgimento articolare, riduce la sopravvivenza ed è associata al fumo: è probabile che il fumo agisca sinergicamente con la malattia nel determinare infiammazione e danno epiteliale ed endoteliale, danno che poi si estrinseca con la fibrosi²⁵. È colpito soprattutto il sesso maschile, in particolare nella sesta decade di vita.

La patogenesi non è ancora compresa. Questi pazienti presentano autoanticorpi circolanti, in particolare il fattore reumatoide (FR) e anticorpi anti peptici citrullinati ciclici (CCP), che

possono essere presenti nel siero anni prima della comparsa della malattia. Entrambi gli autoanticorpi sono stati associati allo sviluppo della PID. In questi pazienti si può riscontrare una forma di tessuto linfoide reattivo a costituire il cosiddetto BALT (bronchus associated lymphoid tissue), capace di produrre citochine infiammatorie e anticorpi anti CCP (alterazione analoga al panno sinoviale riscontrabile nelle articolazioni dei pazienti affetti): si è addirittura ipotizzato che la AR nasca nel polmone^{30,31}. Il fumo di sigaretta favorisce la produzione di anticorpi anti CCP i quali poi alimentano la malattia polmonare fin dall'esordio del coinvolgimento articolare o in molti casi anche più precocemente³².

Dal punto di vista clinico la malattia si manifesta come tutte le PID con la comparsa di dispnea ed eventualmente tosse, e i test funzionali indicano un deficit ventilatorio restrittivo con riduzione della DLCO.

L'HRCT è molto importante perché la conoscenza del pattern della malattia serve a stimare la prognosi, anche se non determina differenze nel trattamento che è invariabilmente composto di immunomodulatori^{25,30,34}. Possono essere osservati diversi pattern radiologici, ma i due più frequenti sono UIP (40-60% dei casi) e NSIP (10-30%). Meno frequentemente compaiono i pattern OP, DAD, LIP, DIP. E' stata dimostrata anche la possibilità di fibrosi polmonare combinata a enfisema centrolobulare o parasettale (CPFE, combined pulmonary fibrosis and emphysema), aspetto clinicamente rilevante data la maggiore associazione con lo sviluppo di ipertensione polmonare³⁰. I pazienti con RA-ILD con pattern UIP hanno una sopravvivenza inferiore rispetto agli altri (ma comunque superiore alla IPF)³³, e ci sono studi che mettono in dubbio in questi casi l'efficacia degli immunomodulanti²⁵. Comunque nella maggior parte dei casi la HRCT è più che sufficiente e la biopsia è riservata ai reperti non diagnostici³⁴, in quanto c'è un alto grado di correlazione tra imaging e istologia. La biopsia mostra gli stessi pattern riscontrabili alla TC, e anche la presenza di centri germinativi ricchi di linfociti, con un aumento soprattutto dei CD4⁺³⁰.

Il trattamento con antinfiammatori e immunosoppressori è raccomandato a prescindere dal pattern di fibrosi. I corticosteroidi sono la base della terapia e sono particolarmente efficaci in presenza di NSIP, dove in alcuni casi possono promuovere la regressione. La ciclosporina e l'azatioprina sono spesso prescritte, anche con notevoli benefici. Alcuni recenti studi hanno dimostrato miglioramento sia clinico che all'imaging nei pattern non-UIP, e stabilizzazione nei pazienti con UIP grazie all'uso del micofenolato. Il metotrexato è un farmaco cardine nella terapia dell'artrite reumatoide ma è un noto fattore di rischio di ILD, per cui può essere indicato sospenderlo al momento della diagnosi di RA-ILD o non iniziarlo se questa è già presente

all'esordio della AR^{30,35}. Esistono dati controversi riguardo all'utilizzo dei DMARDs (anti-TNF, Rituximab), il cui rapporto rischio/beneficio va ponderato nel singolo caso in base alla gravità dell'artrite, l'età del paziente e i rischi legati alla tossicità³⁰.

Trattamenti adiuvanti sono la cessazione del fumo, la gestione del reflusso gastroesofageo, la riabilitazione respiratoria, ossigenoterapia se necessario, vaccinazione antiinfluenzale e antipneumococcica.

Polimiosite/Dermatomiosite

Le miositi infiammatorie idiopatiche (IIMs) sono un gruppo di connettiviti caratterizzate da coinvolgimento muscolare di vario grado. Le principali forme sono la Polimiosite (PM), la dermatomiosite (DM), la miosite a corpi inclusi (IBM) e la dermatomiosite amiotopica (ADM). Con l'eccezione della IBM, queste entità possono coinvolgere vari organi tra cui cuore, cute, articolazioni e polmoni³⁸.

Il coinvolgimento polmonare nella PM/DM si associa a un peggiore outcome e a un'aumentata mortalità. Esso ha una prevalenza dal 19.9 al 78% a seconda della metodica diagnostica utilizzata e delle specificità anticorpali presenti, e può manifestarsi in maniera subclinica o fulminante, o può precedere la diagnosi di miosite fino al 37% dei casi. Inoltre, nei pazienti con positività agli anticorpi antisintetasi (ARS) può svilupparsi un quadro clinico peculiare (chiamato appunto "Sindrome da anticorpi antisintetasi"), caratterizzato da artrite non erosiva, febbre, mani da meccanico (ipercheratosi e fissurazioni sulla faccia radiale delle dita), fenomeno di Raynaud, con una prevalenza di ILD dal 67 al 100%³⁸.

La presentazione clinica non differisce dalle altre PID, ma bisogna porre attenzione all'eventualità di una forma rapidamente progressiva con peggioramento in poche settimane o mesi.

La HRCT mostra vari pattern, in particolare NSIP e OP, mentre UIP è meno frequente; nella sindrome da anticorpi antisintetasi predomina il quadro NSIP. Le immagini radiografiche non differiscono in maniera significativa nelle diverse forme di IIMs, ma la PID associata a polimiosite ha una prognosi migliore e più frequentemente regredisce in risposta al trattamento.

Fattori prognostici negativi per le IIM-ILD sono la progressione clinica in 3 mesi, infezioni severe, rash eliotropo, ritardo diagnostico, fenomeno di Raynaud. Sono fattori prognostici

positivi invece il sesso femminile e la positività dei soli ANA³⁶. La mortalità complessiva sembra essere di circa il 27%²⁶.

La terapia si avvale di corticosteroidi, immunosoppressori e rituximab, ma non ci sono ancora linee guida precise. Bisogna però tenere conto del fatto che la risposta a livello cutaneo e muscolare non correla necessariamente con una regressione della PID e che le forme associate a dermatomiosite possono essere meno responsive alle terapie²⁵.

Sindrome di Sjogren (SS)

La Sindrome di Sjogren è una malattia autoimmune cronica caratterizzata da una infiammazione con infiltrato di linfociti che colpisce le ghiandole esocrine (soprattutto, ma non esclusivamente, salivari e lacrimali) e diversi siti extraghiandolari. Il coinvolgimento polmonare compare approssimativamente nel 10-20% dei pazienti. La malattia polmonare in forma subclinica è ancora più frequente e spesso comprende sia il quadro di pneumopatia infiltrativa diffusa sia una infiammazione delle alte vie aeree³⁹.

La prevalenza è variabile nelle varie casistiche, probabilmente sia per fattori etnico-geografici che per la giovane età dei pazienti di alcuni paesi, sia per le differenze nella sensibilità delle diverse tecniche diagnostiche adottate. In generale il rischio di sviluppare una PID è pari al 10-20%. Tuttavia alcuni studi mostrano che la HRCT estesa anche agli asintomatici svela un coinvolgimento polmonare fino al 42% dei casi⁴⁰.

Si riscontra un aumento di 4 volte della mortalità nei pazienti con SS-ILD, in particolare dopo i 50 anni. Sebbene la maggior parte dei pazienti abbia in realtà un quadro non grave, la patologia rimane la principale causa di mortalità nei pazienti con SS, anche considerando che può complicarsi con la comparsa di un linfoma (evenienza in realtà rara ma documentata)⁴⁰.

Dal punto di vista clinico la SS-ILD ha una estrema variabilità nella gravità delle manifestazioni; i test funzionali mostrano un deficit ventilatorio restrittivo e, quando sono coinvolte le alte vie aeree, anche ostruttivo. Molti pazienti presentano una spirometria non particolarmente alterata, e in alcuni casi l'unica anomalia riscontrata è la riduzione della DLCO.

La HRCT mostra i pattern NSIP e UIP come i più frequenti nei pazienti con SS. Si possono osservare meno frequentemente bronchiolite o un pattern LIP, oltre che (raramente) un disordine linfoproliferativo⁴¹. Si osservano opacità reticolari, ground glass, cisti, meno frequentemente honeycombing e fibrosi. La peculiarità di questa patologia è che la severità del

quadro radiologico riflette in modo sensibile le alterazioni istopatologiche, ma non correla strettamente con la clinica.

In questo contesto il BAL può essere utile per ricercare la presenza di alveolite linfocitica, importante fattore prognostico negativo insieme al titolo degli anticorpi SS-A e SS-B, del fattore reumatoide e della severità del coinvolgimento ghiandolare (anche se non necessariamente essi sono correlati tra loro). Sono stati riconosciuti anche altri fattori prognostici:

- L'ipercapnia, espressione del coinvolgimento interstiziale e delle vie aeree
- L'estensione delle alterazioni all'HRCT
- La severità dei foci fibroblastici
- La presenza di honeycombing microscopico

Si è osservato che il pattern UIP non è associato a una prognosi peggiore rispetto a NSIP, e ai fini della prognosi è più importante valutare i dettagli del coinvolgimento polmonare piuttosto che il pattern presente⁴².

La terapia deve essere valutata in base al coinvolgimento ghiandolare e polmonare. Il paziente viene trattato principalmente con corticosteroidi ma nelle forme più gravi si aggiungono anche altri immunosoppressori. Le principali complicanze sono legate allo sviluppo di un linfoma (importante causa di morte anche se rara), alla comparsa di infezioni opportunistiche favorite dalla terapia ma anche dal deficit ghiandolare con perdita delle difese mucosali, e dallo sviluppo di bronchiectasie, cisti e alterazioni strutturali del parenchima polmonare.

Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF)

Un sottogruppo significativo di pazienti con PID mostra caratteristiche compatibili con una forma secondaria a una connettivite, ma non soddisfa i criteri clinici per la diagnosi di queste malattie autoimmuni. Si è cercato nel tempo di dare diverse definizioni a questa condizione parlando di overlap o di mancata differenziazione. Ad oggi la categoria è definita dalla task force dell'ATS/ERS in base a diversi criteri che tengono conto degli aspetti clinico-sierologici, della radiologia, dei test funzionali e della biopsia chirurgica⁴⁴.

La premessa all'applicazione di questi criteri è che i pazienti devono presentare una PID confermata con HRCT o biopsia chirurgica; devono essere stati sottoposti a una dettagliata valutazione anamnestica e clinica alla ricerca di tutte le possibili cause, anche e soprattutto con

un approccio multidisciplinare; non devono soddisfare criteri diagnostici per la diagnosi di una specifica CTD. I criteri sono distinti in tre domini: il dominio clinico, con la valutazione di tutte le manifestazioni extratoraciche; il dominio sierologico, con il dosaggio di autoanticorpi circolanti; il dominio morfologico, con le immagini HRCT, i risultati della biopsia e di altre valutazioni. Per la diagnosi di IPAF, il soggetto deve soddisfare i tre criteri a priori e almeno un criterio per almeno due domini⁴⁵.

- Dominio clinico:

1. Fissurazioni digitali distali (mani da meccanico)
2. Ulcerazioni distali del polpastrello
3. Artrite o rigidità mattutina (>60 minuti) poliarticolare
4. Teleangectasie palmari
5. Fenomeno di Raynaud
6. Edema digitale non spiegato
7. Rash alla superficie estensoria della mano (segno di Gottron)

- Dominio sierologico:

1. ANA $\geq 1:320$
2. Fattore reumatoide $\geq 2\times$ il limite superiore della norma
3. Anti-CCP
4. Anti-dsDNA
5. Anti-Ro (SS-A)
6. Anti-La (SS-B)
7. Anti-ribonucleoproteine
8. Anti-Smith
9. Anti-topoisomerasi (Scl-70)
10. Anti-tRNA sintetasi (e.g. Jo-1, PL-7, PL-12; o altri: EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
11. Anti-PM-Scl
12. Anti-MDA-5

- Dominio morfologico:

1. Pattern HRCT suggestivo:
 - a. NSIP
 - b. OP
 - c. NSIP con overlap OP
 - d. LIP
2. Caratteristiche istologiche alla biopsia chirurgica:

- a. NSIP
 - b. OP
 - c. NSIP con overlap OP
 - d. LIP
 - e. aggregati linfoidi interstiziali con centri germinativi
 - f. infiltrato linfoplasmacellulare diffuso (con o senza follicoli)
3. Coinvolgimento multicompartimentale (oltre a quello polmonare):
- a. inspessimento pleurico o versamento pleurico
 - b. inspessimento pericardico o versamento pericardico
 - c. malattia delle vie aeree intrinseche (bronchioliti, bronchiectasie...)
 - d. vasculopatia polmonare

Gli autori stessi riconoscono comunque la necessità di ulteriori studi per validare questi criteri⁴⁵. Diversi studi mostrano i limiti di questa classificazione^{46,47}. Uno dei principali problemi è l'esclusione del pattern UIP dai criteri, pur essendo questo molto frequente in pazienti con specificità anticorpali positive ma che non soddisfano i criteri di CTD. Anche il dominio clinico sembra sottostimare le possibili manifestazioni di malattia: un paziente con sierologia anomala, UIP e dismotilità esofagea o mialgie non soddisferebbe i criteri di IPAF. Il rischio principale è quindi quello di virare verso la diagnosi di IIP.

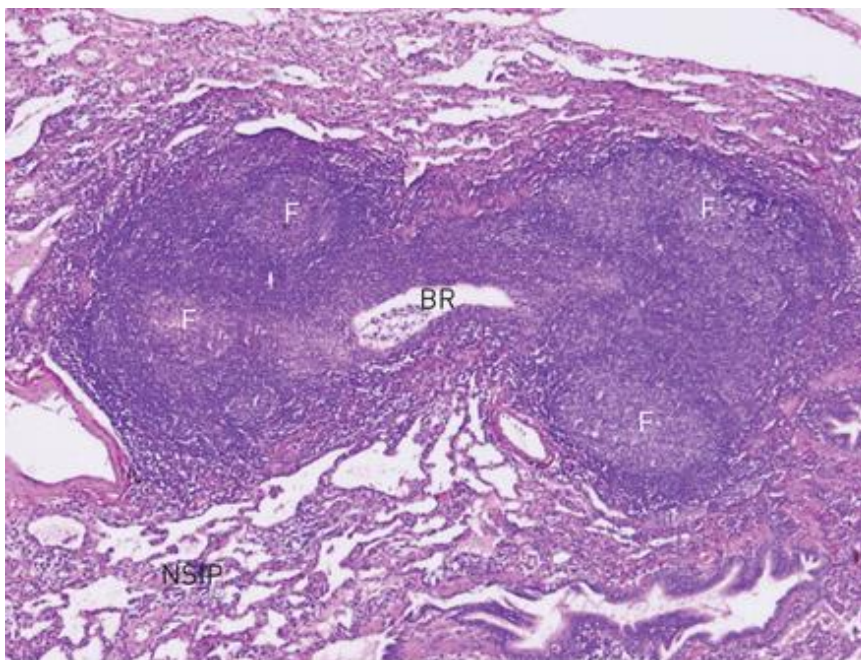


Figura 9. IPAF. Quadro di bronchiolite follicolare su un background di NSIP. Particolarmente evidenti i follicoli linfoidi reattivi (F) che circondano un bronchiolo (BR). (Fischer A, Antoniou KM, Brown KK. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46: 976–987)⁴⁵.

1.5.2.2.PID da farmaci (DI-ILD)

Le PID da farmaci sono un sottogruppo di pneumopatie infiltrative diffuse che compaiono quando l'esposizione a un farmaco causa infiammazione con fibrosi dell'interstizio polmonare. Più di 350 farmaci possono presentare questo effetto, rischio che spesso viene identificato dopo la commercializzazione (fase IV). La prevalenza per ciascuno di essi varia da <1% al 60%.

Le manifestazioni cliniche, patologiche e radiologiche sono raramente specifiche e difficili da distinguere da quelle delle altre PID; si aggiunge poi il problema della significativa variabilità delle caratteristiche tra i vari farmaci e i diversi pazienti trattati con lo stesso farmaco, con una diagnosi che ovviamente è di esclusione. La diagnosi si basa oltre che sui dati appena citati, anche sulla relazione temporale tra la comparsa dei sintomi e l'esposizione, l'assenza di altre cause (infezioni, edema polmonare, danno da radioterapia, progressione di una malattia sottostante), il miglioramento con la sospensione del trattamento sospetto con o senza terapia corticosteroidica e in alcuni casi il peggioramento dopo la reintroduzione del farmaco. Viene utilizzata globalmente una classificazione di severità basata sul National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE):

GRADO 1 (lieve)	Asintomatico, solo rilievo radiografico
GRADO 2 (moderato)	Sintomatico, non interferisce con le ADL (activities of daily living)
GRADO 3 (severo)	Sintomatico, interferisce con le ADL o richiede ossigenoterapia
GRADO 4 (minaccioso per la vita)	Mette a rischio la sopravvivenza o richiede un supporto ventilatorio
GRADO 5 (fatale)	morte

Tabella 5. Classificazione di severità secondo il CTCAE del National Cancer Institute⁴⁸.

I chemioterapici sono la principale causa di DI-ILD nella maggior parte degli studi (23-51% dei casi), seguiti dai DMARDs (6-72%), antibiotici (6-26%), FANS (0-23%), psicofarmaci (0-9%), antiaritmici (0-9%, in particolare l'amiodarone). Per quanto riguarda la mortalità, la principale causa sono i chemioterapici, seguiti dai DMARDs⁴⁸.

E' molto difficile in un paziente oncologico stabilire il farmaco che ha causato la PID: nella maggioranza dei casi si somministrano schemi combinati di polichemioterapia, a volte anche

con radioterapia del torace che è una causa indipendente di PID. I chemioterapici più frequentemente coinvolti sono la bleomicina, la gemcitabina, il metothrexato; tra le terapie oncologiche target, gli anti-EGFR, gli inibitori di mTOR, e alcuni immunoterapici⁴⁸. Sono stati condotti studi per valutare, in pazienti con cancro e ILD da chemioterapici, la possibilità che polimorfismi genetici possano influenzare la suscettibilità allo sviluppo di una DI-ILD. I risultati non sono ancora soddisfacenti: sono necessari ulteriori studi e con campioni più ampi per studiare in maniera accurata un'eventuale correlazione e poter poi agire preventivamente in questo sottogruppo di pazienti oncologici⁴⁹.

Tra le terapie DMARDs i più a rischio sono gli anti-TNF (abatacept, etanercept) ma anche il tocilizumab (anti-IL6) e il rituximab (anti CD20). Studi specifici sono stati condotti soprattutto nei pazienti con artrite reumatoide (per l'elevata frequenza con cui si usano questi farmaci e l'elevata prevalenza della RA-ILD), cui la terapia (in particolare rituximab, tocilizumab, abatacept) può essere associata a un peggioramento della ILD preesistente o può favorirne lo sviluppo⁵⁰.

Anche gli antibiotici sono coinvolti in questa categoria, in particolare la nitrofurantoina, utilizzata per il trattamento e la profilassi delle infezioni delle vie urinarie, e la daptomicina, per la terapia di infezioni gravi da Gram+. Sembra si tratti per entrambi di reazioni da ipersensibilità che si risolvono nella maggior parte dei casi⁴⁸.

I fattori di rischio sono: l'età, una preesistente pneumopatia (PID, che tra l'altro spesso richiedono questi stessi farmaci per il trattamento; ma anche BPCO e bronchiectasie), il fumo, la dose del farmaco e la durata della terapia, un basso performance status e la presenza di malattia metastatica nel paziente oncologico, il grado di coinvolgimento extra-articolare e i livelli di marker infiammatori nel paziente reumatologico, il sesso maschile, l'associazione di farmaci o l'associazione farmaci-radioterapia, la suscettibilità genetica, il diabete, l'insufficienza renale⁴⁸.

I test funzionali mostrano alterazioni della FVC e della DLCO, ma in generale mancano di sensibilità; il BAL rivela un aumento di linfociti, eosinofili e neutrofili, ma è più utile nella diagnosi differenziale con le infezioni opportunistiche (favorite da questi stessi farmaci); la biopsia transbronchiale ha mostrato una utilità nella diagnosi delle PID da farmaci nella maggioranza dei casi dubbi, aiutando a chiarire il quadro clinico e radiografico con dei rischi estremamente contenuti data la sicurezza della metodica⁵¹; non è tuttavia necessaria di routine. La HRCT mostra un coinvolgimento bilaterale con un pattern DAD, OP, NSIP, UIP. Può essere molto difficile interpretare il quadro radiografico sia per l'eterogeneità dei pattern, sia perché il

paziente potrebbe presentare anche una sottostante CTD-ILD o una infezione opportunistica, sia perché ciascun farmaco può causare un danno che si estrinseca con pattern diversi (non esiste cioè una correlazione tra farmaco e specifico quadro radiologico), sia per differenze intra e inter individuali⁴⁸.

1.5.2.3.PID da esposizione professionale e ambientale

L'esposizione professionale/ambientale è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di PID, sia favorendo, senza esserne la causa, la fibrosi polmonare idiopatica, sia in misura maggiore determinando lo sviluppo di PID secondarie: per esempio specifiche polveri e fibre, come asbesto, silice, carbone sono causa delle cosiddette pneumoconiosi e l'inalazione di vari antigeni ambientali e occupazionali può scatenare la reazione immunologica che caratterizza la polmonite da ipersensibilità (di cui si parlerà estesamente nel paragrafo seguente). La patologia può essere clinicamente manifesta oppure decorrere in forma subclinica, come si sospetta possa avvenire per esposizione a vapori, gas, polveri (dust) e fumi (raccolti nell'acronimo VGDF).

L'iter diagnostico può essere molto complesso data l'estrema variabilità dei possibili agenti eziologici, anche nell'ambito di un'unica attività lavorativa. Fondamentale anche in questo caso è l'anamnesi, che deve essere molto accurata, coinvolgendo la medicina del lavoro (sia per l'aiuto nel processo diagnostico, sia per le implicazioni legali e previdenziali di una eventuale diagnosi)⁵³:

- Attività lavorativa e compiti svolti
- Anni di lavoro
- Associazione temporale tra comparsa dei sintomi e specifiche attività lavorative
- Presenza di colleghi affetti
- Esposizione
- Presenza di polveri visibili sulle superfici o odori nell'aria
- Ore di lavoro
- Sistema di ventilazione
- Dispositivi di protezione individuale
- Materiali utilizzati

Si deve approfondire anche una eventuale esposizione domestica⁵³:

- Esposizione della famiglia alla attività lavorativa (ad esempio agli abiti impolverati del paziente)
- Hobbies
- Esposizione a uccelli
- Esposizione a muffe
- Uso di vasca idromassaggio (micobacterium avium complex)

I dati anamnestici vanno integrati con tutte le informazioni risultanti dalla spirometria, HRCT, eventualmente anche dal BAL e dalle biopsie. Mentre la TC mostra dei quadri aspecifici (anche se possono essere presenti delle peculiarità che aiutano a stabilire una correlazione tra esposizione e patologia), il BAL e la biopsia possono in alcuni casi identificare l'agente responsabile: esso è spesso presente e visibile allo studio microscopico del liquido aspirato o delle cellule in esso presenti, e del materiale istologico prelevato.

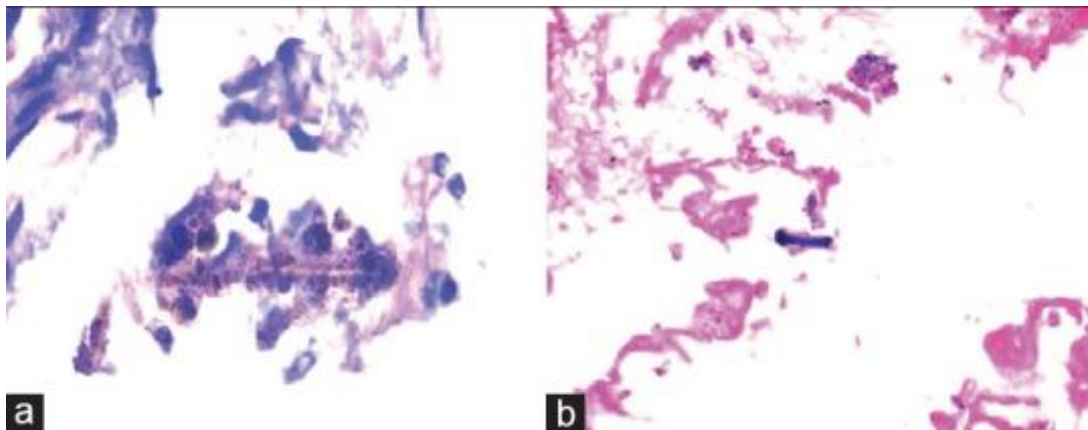


Figura 10. (A) Corpuscoli dell'asbesto circondati da pigmento ferroso marrone. (B) corpuscoli dell'asbesto colorati con blu di Prussia. (Gothi D. et al. Asbestos-induced lung disease in small-scale clutch manufacturing workers. *Indian J Occup Environ Med*. 2016 May-Aug; 20(2): 95–102.)⁵⁴

Le sostanze coinvolte sono diverse centinaia, ma le più frequenti sono asbesto (che oltre alla PID può causare danno delle vie aeree e mesotelioma pleurico⁵⁴), berillio, silice, carbone. Anche i quadri radiologici sono eterogenei e riflettono di solito l'azione dell'agente eziologico⁵³.

AGENTE	SETTING DI ESPOSIZIONE	HRCT
FIBRE (asbesto)	Edilizia, miniere, cantieri navali, lavori di isolamento, lavori stradali	Opacità reticolari e honeycombing prevalentemente ai lobi inferiori, coinvolgimento pleurico
POLVERI (silice cristallina)	Miniere, edilizia, sabbiatura, lavorazione del granito e pietra, scavi di tunnel	Nodularità, diffusa fibrosi soprattutto nei lobi superiori, adenopatia ilare
CARBONE	Miniere di carbone	Nodularità, diffusa fibrosi soprattutto ai lobi superiori
METALLI (berillio)	Armi nucleari, elettronica, ingegneria aerospaziale, ceramica, protesi dentarie, lavorazione di leghe metalliche	Infiltrati nodulari ai lobi medi e superiori

Tabella 6. Correlazione tra i principali agenti eziologici e relativi rilievi anamnestici e radiografici⁵³.

Nonostante la patogenesi sia ancora poco nota, si sa che l'esposizione ripetuta causa un danno cronico con riparazione non regolata. Modelli animali di pneumoconiosi mostrano che gli agenti causali inalati, dopo essere stati sequestrati dalle cellule epiteliali nel parenchima polmonare e in parte trasportati ai linfonodi, innescano la risposta immunitaria con attivazione di macrofagi e linfociti T. E' necessaria solitamente una lunga latenza temporale, in cui il soggetto rimane cronicamente esposto, prima della comparsa delle manifestazioni cliniche, tranne nel caso dell'esposizione a VGDF che potrebbero innescare molto precocemente una PID subclinica⁵². Sono necessari però ulteriori studi che chiariscano la patogenesi e i rapporti temporali con l'esposizione: il limite degli studi esistenti è dovuto alla presenza di vari bias nella valutazione dei lavoratori, i quali possono presentare diverse esposizioni contemporanee nella stessa attività lavorativa, o dell'ambiente di lavoro, influenzato da numerose variabili come la disponibilità di sistemi di aerazione e di dispositivi di sicurezza.

1.5.2.4. Polmonite da ipersensibilità (HP)

Definizione

La polmonite da ipersensibilità è una complessa sindrome causata dall'esposizione a un'ampia varietà di particelle organiche abbastanza piccole da raggiungere gli alveoli ($<5\mu\text{m}$), che, in individui suscettibili, provocano una risposta immunitaria sproporzionata a livello delle piccole vie aeree e del parenchima polmonare. Gli agenti responsabili sono funghi, batteri, protozoi, proteine di origine animale, insetti, sostanze chimiche. Può avere una correlazione quindi con esposizioni di tipo occupazionale, domestico, ricreativo. Tuttavia a causa delle differenze nella patogenesi, nel quadro clinico, nel coinvolgimento polmonare e nel decorso viene considerata una entità separata dal contesto delle PID da esposizione professionale^{55,56}.

Epidemiologia

La prevalenza varia considerevolmente, a seconda della definizione di malattia, dei metodi diagnostici, dell'esposizione e dei fattori di rischio della popolazione. Innanzitutto diversi casi non sono identificati o subiscono una diagnosi errata; inoltre non c'è un approccio standardizzato e universale per studiare dal punto di vista epidemiologico questa sindrome, che è caratterizzata da notevoli possibilità di manifestazione. Si stima una prevalenza di 1/100.000 negli adulti, 4/1.000.000 nei bambini⁵⁶. Le due forme più frequenti sono il "polmone del contadino" e il "polmone dell'allevatore di uccelli"⁵⁷.

Patogenesi

Numerosi sono gli agenti correlati a questa patologia, ma è necessario un terreno predisposto affinché essa si sviluppi. Si suppone siano necessari polimorfismi dei geni del sistema HLA, anche se non si è ancora giunti a identificare le alterazioni specifiche: queste sono la base che permette di innescare un processo esagerato rispetto alle necessità, generando quindi la patologia. Alla base della risposta infiammatoria sembra siano presenti linfociti T regolatori che non svolgono adeguatamente la loro funzione, lasciando spazio ai linfociti Th1, Th2 e Th17 che alimentano la produzione di citochine infiammatorie e mediatori della fibrosi. Si è osservato inoltre che nella HP acuta prevale la presenza di immunocomplessi (formati da precipitine di classe IgG) e neutrofili, mentre nella forma cronica prevale l'infiltrato linfocitario; non sono conosciuti però i meccanismi alla base della cronicizzazione^{55,56}.

Tabella 7. Correlazione tra eziologia e clinica nella polmonite da ipersensibilità⁵⁵.

Classe di antigeni	Antigene specifico	Sorgenti	Prototipo di malattia
Batteri	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>	Fieno ammuffito, grano	Polmone del contadino
Funghi, lieviti	<i>Aspergillus spp.</i> <i>Trichosporon cutaneum</i> <i>Penicillium spp.</i> <i>Alternaria spp.</i>	Fieno ammuffito, grano, funghi, contaminazione domestica, sughero ammuffito, formaggi, polveri di legno contaminato	Polmone del contadino, polmone del lavoratore di funghi, sugherosi, polmone del lavoratore di formaggio, polmone del lavoratore del legno
Micobatteri	<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>	Muffa, tubature, nebbie, spray, fontane	Polmone dell'idraulico, polmone da piscina
Proteine animali	<i>Proteine aviarie in escrementi, siero e piume, proteine del baco da seta</i>	Pappagalli, piccioni, pavoni, anatre, cuscini, materassi, trapunte, polveri	Polmone dell'allevatore di uccelli e piccioni, polmone da trapunte in piuma, polmone del produttore di seta
Prodotti chimici	<i>Diisocianati, anidride trimellitica</i>	Spugne di poliuretano, vernici spray, tinture, colle	Polmone del lavoratore nell'industria chimica

Resta ancora inspiegato il ruolo ambivalente che sembra avere il fumo di sigaretta: da studi epidemiologici si osserva che i fumatori sono meno a rischio di sviluppare una forma di polmonite da ipersensibilità, ma se ne sono affetti il quadro clinico è peggiore. L'effetto sembra essere dovuto alla nicotina, che riduce la secrezione di citochine e la funzione dei linfociti⁵⁷.

Classificazione e clinica

La malattia viene classicamente distinta in una forma acuta, subacuta e cronica. Non ci sono criteri specifici per distinguere le tre forme, non molte sono le informazioni riguardanti la latenza tra esposizione e insorgenza dei sintomi, e non ci sono certezze che essi rappresentino diversi stadi di malattia.

La forma acuta è caratterizzata da una sindrome simil influenzale che compare poche ore dopo una importante esposizione. I sintomi gradualmente si riducono nelle ore o giorni successivi ma ricompaiono dopo l'esposizione. A volte sono indistinguibili da una infezione respiratoria

acuta virale. Occasionalmente i sintomi respiratori sono lievi o assenti, e la malattia si presenta solo con febbre. Inoltre si possono associare sibili e iperreattività bronchiale con RX del torace normale. Di solito la forma acuta non è progressiva ma intermittente, con notevole risposta all'evitamento dell'antigene. Nel caso di episodi acuti ricorrenti però può svilupparsi una sindrome ostruttiva con enfisema invece della fibrosi con restrizione.

La forma subacuta è il risultato di una esposizione ripetuta ma a basse concentrazioni di antigeni inalatori. Si manifesta, in settimane o mesi, con un esordio insidioso caratterizzato da dispnea, astenia e tosse. Alcuni pazienti hanno febbre all'esordio. Il decorso è caratterizzato da progressione con tosse e dispnea che diventano persistenti. La diagnosi differenziale è con la polmonite infettiva o una PID.

La forma cronica può essere l'evoluzione di una HP acuta o subacuta non trattata, oppure comparire come tale ab initio. I pazienti presentano una progressiva dispnea, tosse, astenia, malessere generale, perdita di peso. Può essere presente clubbing digitale che precede un importante deterioramento clinico. Spesso il quadro evolve in fibrosi e mima una IPF o una NSIP⁵⁶.

Diagnosi

I test funzionali non differiscono dalle altre forme di ILD, tranne che per i quadri acuti che possono mantenere valori normali e sviluppare solo una ipossiemia da sforzo. La spirometria però è fondamentale per valutare l'andamento clinico e l'eventuale progressione.

La HRCT nelle forme acute può non mostrare alterazioni, le quali se presenti consistono in opacità ground glass, piccoli noduli mal definiti e aree di consolidazione. Le HP subacute e croniche mostrano pattern molto variabili: è comune la presenza di opacità ground glass e noduli, aree di air trapping nelle scansioni in espirio, opacità reticolari e fibrosi dei setti interlobulari, con bronchiectasie da trazione e honeycombing (di solito sono alterazioni diffuse che però risparmiano i lobi inferiori).

Il BAL è una metodica molto sensibile nel processo diagnostico della HP. Si osserva un aumento spiccato dei linfociti T, spesso oltre il 50%, a livelli quindi non caratteristici delle altre PID. Tuttavia nei pazienti fumatori o con fibrosi diffusa, la conta dei linfociti può essere ridotta. La valutazione dei sottotipi linfocitari non è indicata nella pratica clinica perché i dati sono influenzati da un gran numero di situazioni, inclusi il tipo di antigeni inalati, l'intensità di esposizione, il tabagismo e lo stadio clinico⁵⁶.

La biopsia nella HP acuta non è necessaria per la diagnosi; mostra depositi di fibrina e neutrofili associati a varie anomalie caratteristiche della forma subacuta. La HP subacuta è caratterizzata da infiltrati interstiziali di linfociti e plasmacellule, bronchiolite e granulomi scarsamente definiti; diversi casi sono classificati come NSIP. Negli stadi cronici, può essere particolarmente difficile definire la patologia sul preparato istologico a causa dell'overlap con altre PID con un pattern UIP o NSIP: gli aspetti più significativi sono la presenza di infiammazione centrolobulare, a volte con un aspetto a raggiera che si diparte dal bronchiolo, infiltrati di linfociti e plasmacellule significativi, “metaplasia peribronchiale” con la presenza di cellule ciliate bronchiali negli alveoli⁵⁸, granulomi e cellule giganti⁵⁹. Solo in alcuni casi la biopsia è indistinguibile da una IPF⁵⁵.

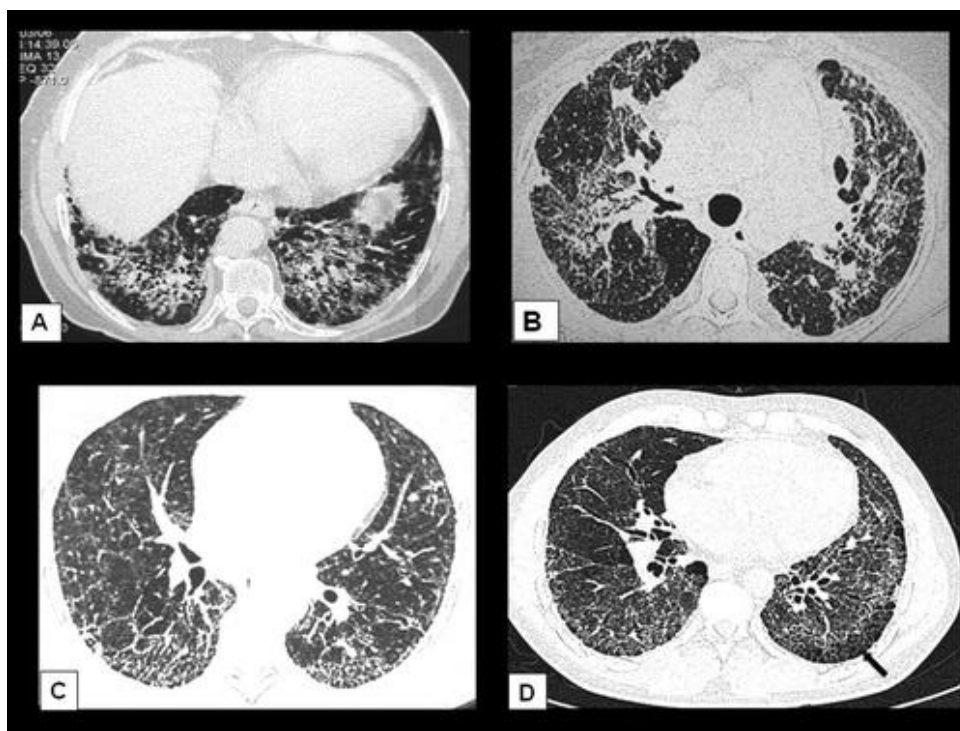


Figura 11. (A) *ispessimento bronchiolocentrico, ground glass e bronchiectasie da trazione.* (B) *opacità reticolari e bronchiectasie da trazione.* (C) *Noduli subpleurici, ground glass, opacità reticolari e bronchiectasie da trazione.* (D) *opacità reticolari, ground glass, bronchiectasie da trazione e honeycombing periferico.* (Selman M. et al. *Hypersensitivity Pneumonitis Insights in Diagnosis and Pathobiology. Am J Respir Crit Care Med* Vol 186, Iss. 4, pp 314–324, Aug 15, 2012.)⁵⁶.

Terapia

Le azioni più importanti per la gestione di questi pazienti sono la diagnosi precoce e l'allontanamento dell'antigene, anche attraverso azioni di tutela della sicurezza nei luoghi di lavoro (pulizia dell'ambiente, dispositivi di ventilazione e purificazione dell'aria, mascherine).

Il trattamento farmacologico consiste in primi di corticosteroidi sistemici, anche se la loro efficacia a lungo termine non è stata confermata. Nelle forme subacute potrebbero essere sufficienti 3-6 mesi di terapia. La terapia antimicotica non è richiesta. Le forme progressive con fibrosi non rispondono alle terapie, e a volte i pazienti sono candidabili a trapianto⁵⁶.

Prognosi

Tenendo conto delle notevoli differenze cliniche legate alle varie forme di antigeni causali, in generale la HP acuta ha una buona prognosi con un miglioramento nella maggior parte dei pazienti; al contrario le HP subacute/croniche, soprattutto legate ad allevamenti di volatili, spesso progrediscono con fibrosi irreversibile e morte pochi anni dopo la diagnosi. I pazienti con pattern UIP e NSIP hanno sopravvivenze simili a quelli con IPF. Un'importante causa di morte è la comparsa di ipertensione polmonare nel 20% dei pazienti⁵⁶.

1.5.2.5.Sarcoidosi

Definizione

La sarcoidosi è una patologia a eziologia sconosciuta caratterizzata dalla comparsa di granulomi e da un'intensa attività dei linfociti T. Quasi tutti gli organi possono essere colpiti, ma i polmoni sono il principale bersaglio: il 95% dei pazienti presenta una evidenza di granulomi polmonari alla TC. Nel 20% dei casi si ha una evoluzione fibrotica⁶⁰. I granulomi sono sterili, tipicamente privi di necrosi caseosa e spesso hanno una distribuzione lungo la trama broncovascolare del polmone⁶¹.

Epidemiologia

Nonostante la sarcoidosi possa colpire pazienti di qualsiasi età, sesso o etnia, di solito interessa adulti in età lavorativa, con un picco nella terza decade di vita. La prevalenza varia da 1 a 40/100.000. L'incidenza sembra tre volte superiore negli africani rispetto ai caucasici. Africani, svedesi e danesi sembrano avere la più alta prevalenza nel mondo. Al contrario la malattia è raramente descritta in India, Arabia Saudita, Spagna, Portogallo e Sud America: in alcuni di questi paesi tuttavia mancano programmi di screening e inoltre i granulomi polmonari vengono attribuiti ad altre cause come la tubercolosi, la lebbra e le infezioni fungine. Anche le manifestazioni di malattia sono influenzate da fattori epidemiologici: i caucasici spesso sono asintomatici o paucisintomatici, mentre gli africani spesso presentano un severo

coinvolgimento multisistemico con una mortalità più elevata. Ovviamente tutte le caratteristiche descritte vanno valutate anche sulla base delle possibilità diagnostiche, assistenziali e terapeutiche di ogni Paese⁶².

Patogenesi

L'infiammazione precede la fibrosi ed è la base della formazione del granuloma. I meccanismi che guidano la transizione da granuloma a fibrosi sono poco conosciuti; di fatto sono evidenti due fasi: la prima consiste nello sviluppo di infiammazione cronica a partire dal granuloma "acuto", la seconda è l'evoluzione fibrotica. Diversi studi mostrano che la sarcoidosi cronica non consiste semplicemente nella persistenza della forma acuta, ma presenta delle differenze fondamentali fin dall'inizio. I livelli di TNF- α sono più alti e i livelli di TGF- β più bassi nei soggetti con progressione rispetto a quelli con una forma stabile: diversi studi hanno confermato il ruolo antinfiammatorio del TGF- β che quindi avrebbe i due ruoli opposti, forse per diversi polimorfismi, di responsabile della remissione di malattia e di promotore della fibrosi. I linfociti T cronicamente attivati spesso mostrano una up-regulation della morte programmata (PD-1), da cui l'ipotesi secondo cui la cronicizzazione della malattia deriverebbe da un "esaurimento" delle cellule T regolatorie, non sono in grado di svolgere la loro opera di clearing degli antigeni; non è noto tuttavia il motivo per cui dei linfociti dovrebbero essere ipofunzionanti già all'esordio⁶¹. Sono stati riscontrati anche diversi polimorfismi genici legati ai meccanismi di difesa e di risposta immunitaria⁶⁰, compresi polimorfismi di geni per la sintesi di prostaglandine⁶⁴. Le ipotesi patogenetiche sulla progressione in fibrosi nella sarcoidosi verranno esposte successivamente.

Clinica

Frequentemente la malattia esordisce con sintomi respiratori (tosse, dispnea, iperreattività bronchiale), astenia, sudorazione notturna, perdita di peso ed eritema nodoso. Più del 50% dei pazienti è tuttavia asintomatico, con anomalie riscontrate casualmente in un esame radiografico eseguito per altre ragioni. Un caso particolare e con buona prognosi è la Sindrome di Lofgren, caratterizzata da linfadenopatia ilare, febbre, eritema nodoso, artralgie⁶². Alcuni pazienti possono presentare anche manifestazioni ostruttive, come episodi di iperreattività bronchiale, soprattutto in età avanzata, a causa della vicinanza delle lesioni con le vie aeree⁶³. La sarcoidosi è però una malattia sistemica, quindi le manifestazioni possono avere una maggiore eterogeneità e complessità: può essere presente un coinvolgimento cutaneo, con eritema nodoso, papule violacee, rash; coinvolgimento cardiaco, che all'esordio determina BAV o

aritmie ventricolari anche fatali; coinvolgimento neurologico con deficit focali, idrocefalo, ipertensione endocranica, deficit dei nervi cranici, neuropatia sensorimotoria, miopatia; coinvolgimento multisistemico con splenomegalia, uveite, malattia epatica fino alla cirrosi⁶⁵.

Diagnosi

Nel sospetto di sarcoidosi si valutano le concentrazioni sieriche dell'enzima ACE e della calcemia, due indicatori di attività di malattia che sono utili nel follow up del paziente. L'esame obiettivo del torace non evoca reperti significativi tranne quando la malattia ha già causato fibrosi e si apprezzano i classici crepitii bibasali. I test funzionali si eseguono al tempo zero e nel follow up per valutare l'andamento della malattia polmonare: i risultati sono molto eterogenei a seconda del grado di coinvolgimento del parenchima, dell'interstizio e delle vie aeree.

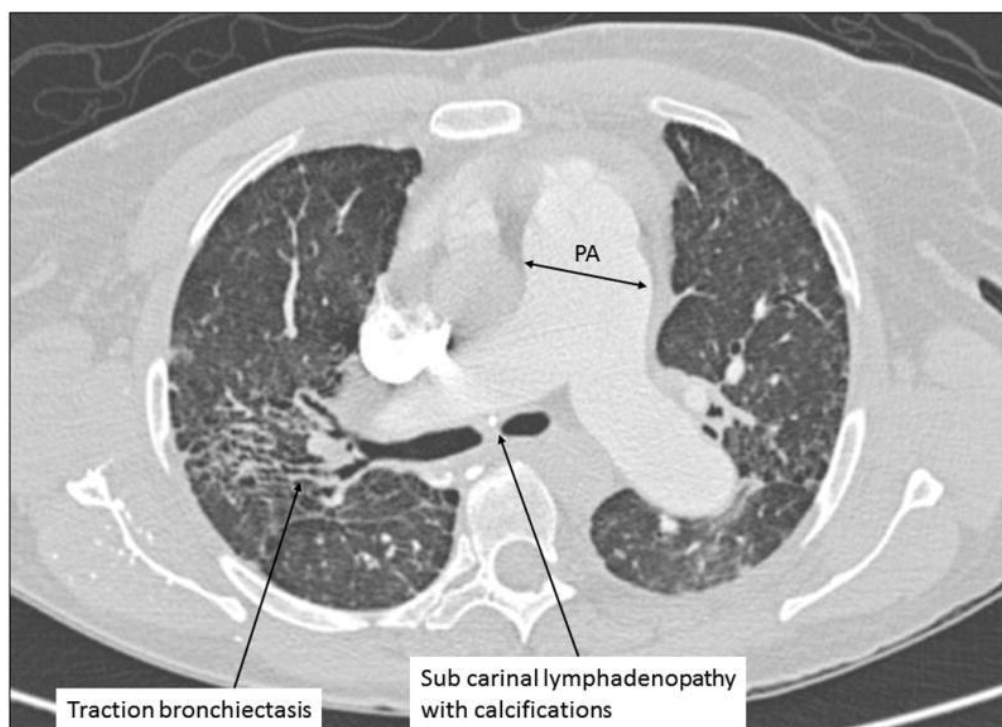


Figura 12. CT di un paziente con sarcoidosi a evoluzione fibrotica che causa bronchiectasie da trazione. Si noti la linfadenopatia con calcificazioni, lesione caratteristica della malattia e la dilatazione dell'arteria polmonare, segno di ipertensione polmonare.). (Bonham C. et al. *From granuloma to fibrosis: sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. Curr Opin Pulm Med.* 2016 September ; 22(5): 484–491.)⁶¹.

Ai fini della diagnosi della malattia polmonare sono necessari un quadro clinico-radiologico tipico, l'esclusione di altre possibili cause di granulomi, la dimostrazione istologica di

granulomi non necrotizzanti. La HRCT mostra alterazioni riguardanti linfonodi e il parenchima⁶²:

- Alterazioni linfonodali tipiche: aumento di dimensioni simmetrico e bilaterale dei linfonodi ilari e paratracheali nel 90% dei casi (attenzione a infezioni e neoplasie, anche se la bilateralità e simmetria sono suggestive di sarcoidosi)
- Alterazioni linfonodali atipiche: a volte l'aumento di dimensioni non è simmetrico né bilaterale e insorge in catene linfonodali meno tipiche come la mammaria interna, paravertebrale, le mediastiniche (diagnosi differenziale con linfoma e tubercolosi); possono comparire calcificazioni di varia morfologia.
- Alterazioni parenchimali tipiche: lesioni micronodulari con distribuzione perilinfatica nel 75-90% dei casi, di 2-4 mm, bilaterali, distribuiti prevalentemente ma non esclusivamente ai lobi superiori e medi. La presenza di un grande numero di noduli può conferire un aspetto inspessito all'interstizio peribroncovascolare, mentre i setti interlobulari sono meno colpiti. Nei pazienti con forme progressive questi aspetti lasciano poi spazio alla fibrosi che ha lo stesso tipo di distribuzione. Le opacità nodulari quando confluenti danno l'aspetto di consolidazione polmonare.
- Alterazioni parenchimali atipiche: macronoduli da 1 a 4 cm di diametro a distribuzione perilare o periferica spesso circondati da micronoduli satelliti ("galaxy sign"). Può anche comparire un cluster di noduli lungo i vasi linfatici, e masse conglomerate espressione di fibrosi.
- Aree di consolidamento alveolare, soprattutto ai lobi superiori e medi, con o senza broncogramma aereo, espressione della confluenza di noduli; opacità ground glass periferiche ben definite; opacità reticolari lineari; honeycombing.

In base al quadro TC, inoltre, la malattia viene classificata in 4 stadi.

STADIO 0	Assenza di anomalie	5-10%
STADIO 1	Linfoadenopatia	50%
STADIO 2	Linfoadenopatia+infiltrati polmonari	25-30%
STADIO 3	Infiltrati polmonari	10-12%
STADIO 4	Fibrosi	5% (fino al 20% nel decorso)

Tabella 8. Stadiazione radiografica e frequenza di ciascuno stadio alla diagnosi⁶².

Il BAL ha un ruolo nell'aumentare la probabilità diagnostica escludendo altre possibili cause di lesioni polmonari. Il rapporto CD4/CD8>3,5 è di supporto alla diagnosi⁶⁶.

In generale, esistono diverse tecniche broncoscopiche utilizzabili per ottenere campioni utili alla diagnosi di sarcoidosi, ma la maggior parte delle evidenze considera superiori le tecniche endosonografiche, come la EBUS-TBNA e la EUS-FNA, anche associate, in particolare nei primi due stadi di malattia. Quando è coinvolto il parenchima si tende a preferire le tecniche transbronchiali, soprattutto la criobiopsia anche in modo complementare alle procedure sopra citate. la lesione fondamentale è il granuloma non necrotizzante, presente in numero variabile nel campione. E' composto da cellule epitelioidi o cellule giganti multinucleate contenenti ossalato di calcio e altri inclusi, circondate da linfociti e plasmacellule. Nella forma cronicizzata i granulomi assumono aspetti fibrotici con collagene eosinofilo, mentre nel caso di vera progressione in fibrosi i granulomi possono anche non essere presenti e lasciare il posto a un pattern UIP. Rimane comunque fondamentale la diagnosi differenziale con le altre possibili cause di reazione granulomatosa (neoplasie, infezioni fungine, TBC, tossicità da farmaci, polmonite da ipersensibilità, vasculiti)^{68,69}.

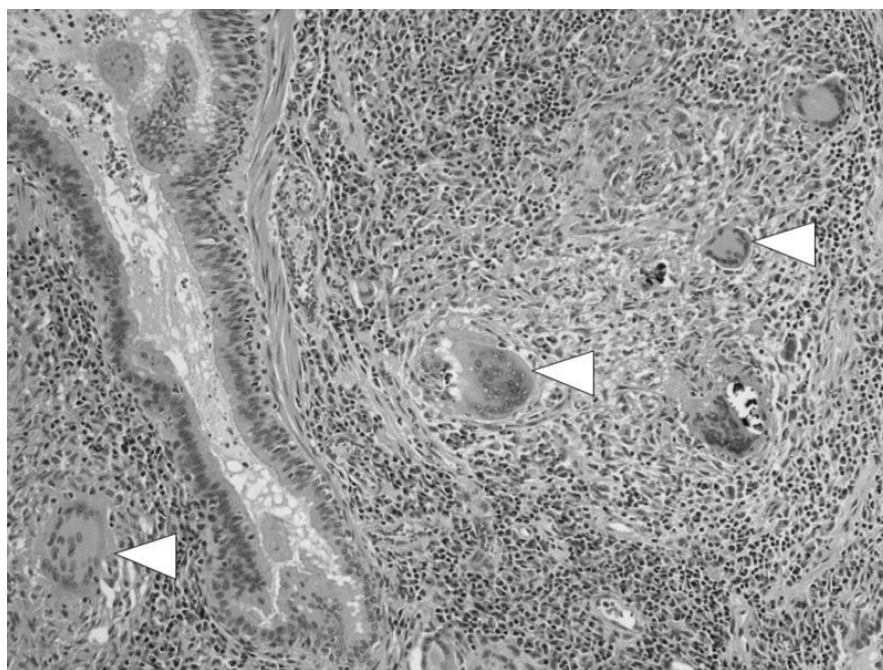


Figura 13. Paziente con sarcoidosi. Multipli granulomi non caseosi distribuiti lungo la via aerea (freccie). (Bonham C. et al. *From granuloma to fibrosis: sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. Curr Opin Pulm Med.* 2016 September ; 22(5): 484–491.)⁶¹.

Terapia

Data l'estrema variabilità delle modalità di esordio, delle manifestazioni cliniche e del coinvolgimento sistemico da parte della malattia, non esiste un approccio standard nella

gestione della sarcoidosi. In linea generale si evita il trattamento nei pazienti asintomatici e stabili nel tempo. Il trattamento non ha come outcome la guarigione ma la soppressione dell'inflammazione per evitare la progressione. La maggioranza dei pazienti assume corticosteroidi, mentre gli immunosoppressori sono usati nel caso di scarsa risposta o intolleranza agli steroidi, o per ridurre le dosi. La terapia è indicata quando la malattia colpisce distretti in cui rappresenta una minaccia per la vita o un rischio per la funzione d'organo oppure quando ha un impatto sulla qualità di vita: ad esempio nel caso del polmone è indicata quando l'imaging mostra progressione, quando i test funzionali sono alterati, o quando il paziente lamenta sintomi invalidanti come la tosse. La terapia è generalmente a lungo termine, ma l'esordio in stadio 1, l'eritema nodoso e il coinvolgimento oculare sono predittivi di una maggiore probabilità di risoluzione. In alternativa ai corticosteroidi, ma con le stesse considerazioni fatte finora, si utilizzano methotrexato, azatioprina, leflunomide, micofenolato, infliximab (anti-TNF α) in caso di refrattarietà. La sarcoidosi rappresenta il 2% delle indicazioni al trapianto di polmone, ma la malattia può recidivare^{69,70}.

Il ruolo degli antifibrotici in caso di malattia in progressione verrà discusso successivamente.

Prognosi

Anche se la risoluzione spontanea è descritta in gran parte dei pazienti, circa il 20-30% presenta una cronicizzazione o una progressione associate a morbidità e mortalità. Esse sono correlate sia alla severità della malattia sia alla sua estensione sia al trattamento. La mortalità è di circa 11-14/1000/anno: caratteristiche demografiche come l'età, il sesso, e l'etnia potrebbero avere un peso ma i dati sono ancora contrastanti. Ad oggi non ci sono strumenti che permettono di discriminare le forme reversibili da quelle irreversibili e/o evolutive⁷¹. Fattori prognostici negativi sono lo stadio 2 o 3 di malattia polmonare al momento della diagnosi, esordio dopo i 40 anni, ipercalcemia, splenomegalia, uveite cronica, lupus pernio (sarcoidosi cutanea)⁶², ipertensione polmonare, coinvolgimento cardiaco e neurosarcoidosi⁶⁵.

1.6. Inquadramento delle PF-ILD

1.6.1. Introduzione

Nell'ambito delle PID, diversi pazienti sviluppano un fenotipo caratterizzato da progressione cronica della fibrosi. La fibrosi polmonare idiopatica può essere considerata il prototipo delle PID progressivamente fibrosanti, ed è relativamente conosciuta dal punto di vista eziologico e del comportamento clinico. Mentre la IPF è per definizione progressiva, solo una certa percentuale dei pazienti con altre PID sviluppa tale fenotipo, che può presentarsi in qualsiasi momento del decorso clinico ma di cui si conosce molto poco riguardo alla frequenza di comparsa e alla eziologia. Il termine recentemente introdotto per descrivere questa caratteristica è PF-ILD (progressive fibrosing interstitial lung disease), pneumopatie infiltrative diffuse progressivamente fibrosanti⁷².

I dati sulla prevalenza e incidenza delle PF-ILD non IPF sono limitati, in parte per la complessità e rarità di queste patologie. Nonostante l'eterogeneità delle condizioni, esse sono state raggruppate in questa definizione perché questa fibrosi progressiva ha delle caratteristiche comuni: si automantiene, peggiora i sintomi e la qualità della vita, aumenta la mortalità e la anticipa. La comparsa del fenotipo PF è quindi un grave fattore prognostico negativo. Esistono però delle peculiarità: in alcuni casi può svilupparsi questo fenotipo in assenza di una fibrosi significativa; inoltre, le PF-ILD non IPF, soprattutto se lievi, possono rimanere paradossalmente piuttosto stabili⁷⁴. Nasce quindi il problema di definire con parametri riproducibili questa condizione.

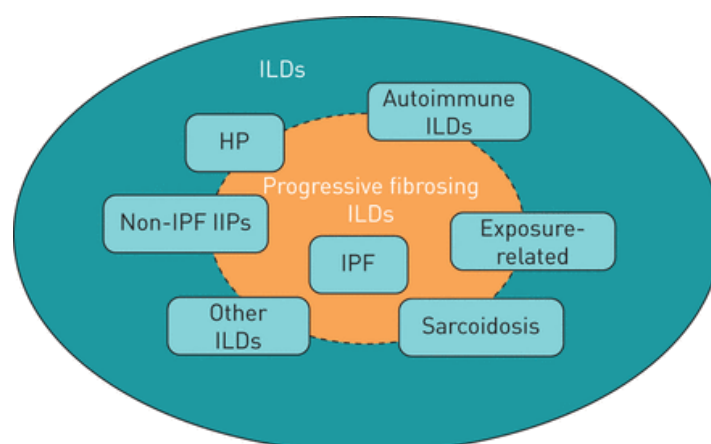


Figura 14. Tipi di PID che possono essere associati a un fenotipo progressivamente fibrosante. (Cottin V. et al. *Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. Eur Respir Rev* 2019; 28: 180100.)⁷³.

1.6.2. Definizione

Non esiste ancora una definizione di fibrosi progressiva universalmente accettata, ma in generale si considera progressione un declino della FVC $\geq 10\%$ in due anni o tra il 5 e il 10% con riduzione della DLCO $\geq 15\%$. Si tende a distinguere la situazione clinica da quella dei trial clinici perché diversi mezzi diagnostici possono avere un peso diverso nei due setting.

1.6.2.1. Definizione della progressione nei trial clinici

La progressione si rende evidente con un aumento della fibrosi rilevata all'HRCT, un declino della capacità vitale forzata (CVF), una riduzione della DLCO, un peggioramento dei sintomi e della capacità di esercizio fisico, e la percezione di un deterioramento della qualità di vita. La maggior parte dei trial clinici e studi osservazionali hanno definito la progressione in termini di riduzione della FVC, misurata come cambiamento rispetto al basale in ml, o come percentuale del predetto $\geq 10\%$, o come una commistione di dati della variazione dei parametri e di mortalità. In diversi trial una riduzione della FVC del 10-15% rispetto al predetto è associata a un aumento della mortalità di due volte rispetto a una riduzione $< 5\%$; nella IPF in particolare, una esacerbazione acuta aumenta il rischio anche di 10 volte, e nelle riacutizzazioni che necessitano di ospedalizzazione il rischio è ancora più elevato. Oltre ai parametri spirometrici si considerano come end points nei trial clinici anche altri parametri (tabella 9). Questi end points rivestono una notevole importanza quando si tratta di valutare gli effetti delle caratteristiche individuali e/o dei trattamenti testati sulla progressione di malattia, ma spesso non riflettono gli outcomes considerati rilevanti dai pazienti, che sono più preoccupati dell'impatto della malattia sul loro stile di vita, del rischio di ospedalizzazione e della necessità di ossigenoterapia a lungo termine⁷³.

Nonostante questi endpoint di valutazione della progressione, stimare la prognosi dei pazienti in cui si è sviluppato il fenotipo progressivamente fibrosante è quasi impossibile. Questo determina una notevole difficoltà nel valutare l'efficacia dei trattamenti, in quanto la progressione di malattia non necessariamente corrisponde a una mancata risposta ad essi. C'è un grande interesse nell'applicazione della medicina di precisione nelle PID: l'identificazione di specifici sottogruppi sulla base di specifici profili molecolari o genetici, o di fattori ambientali o comportamentali, può permettere una migliore previsione del decorso della progressione nel singolo paziente, facilitare la valutazione dell'efficacia di nuovi farmaci e la scelta della terapia⁷³.

Funzione polmonare	Tasso di peggioramento della FVC (ml/anno) Modificazioni assolute o relative della FVC (ml o %) Modificazioni assolute o relative della DLCO (% del predetto) Declino netto della FVC o DLCO (ml o % del predetto)
Capacità di esercizio fisico	Cambiamento netto della distanza percorsa al 6MWT Declino netto della distanza percorsa al 6MWT Cambiamento del nadir della saturazione al 6MWT
Questionari di autovalutazione	Domande sui sintomi St George respiratory questionnaire University of California San Diego shorness of breath questionnaire Cough and sputum assessment questionnaire Euro qol5-dimensional quality of life questionnaire Short form health survey
Peggioramento acuto	Esacerbazione acuta Ospedalizzazione per causa respiratoria Ospedalizzazione per qualsiasi causa
Mortalità	Mortalità per qualsiasi causa Morte per cause respiratorie Sopravvivenza libera da progressione
Markers radiologici	Fibrosis score alla HRCT
Biomarkers sierici	Proteina di Krebs von der lungen-6 Proteina surfactante D e A Neoepitopi (biomarker del turnover della matrice extracellulare)

Tabella 9. End points usati nei trial clinici per valutare la progressione della fibrosi⁷³.

1.6.2.2. Definizione della progressione nella clinica

Nella pratica clinica la progressione di malattia è valutata studiando i test funzionali, spirometria e DLCO, il peggioramento dei sintomi e, meno frequentemente, la TC ad alta risoluzione del torace. La misurazione della FVC è fondamentale nel monitorare come la malattia del paziente stia progredendo, ma è limitata dalla variabilità intrinseca al test e,

potenzialmente, dall'effetto confondente di alcune comorbidità come l'enfisema. Inoltre un pregresso declino della FVC non è predittivo di future modificazioni. In uno studio su un database di pazienti con IPF⁷⁵, a fronte di un peggioramento $\geq 10\%$ nel primo anno, l'84% dei pazienti è rimasto stabile nel secondo, e viceversa tra i pazienti stabili nel primo anno, il 19% ha avuto un declino che per entità rientrerebbe nei criteri nel secondo. Anche con un cut off temporale di sei mesi non c'è correlazione significativa tra i cambiamenti della FVC⁷⁶. È probabile che misurazioni settimanali o addirittura quotidiane possano garantire una più accurata descrizione della situazione e permettere di migliorare le decisioni assistenziali e terapeutiche⁷³.

Data l'importanza dell'HRCT nell'iter diagnostico, questo strumento viene utilizzato anche nella valutazione della progressione. Il valore prognostico dell'imaging deve ancora essere valutato e, allo stato attuale delle cose, nessun trial clinico utilizza l'imaging come end point primario, mentre potrebbe essere utile integrarlo con gli altri dati clinici e funzionali. L'analisi quantitativa delle immagini (histogram analysis, complex textural-based analysis) sembra un approccio promettente nella diagnosi e nella stima della prognosi delle PID. Sono però tecnologie ancora limitate dal fatto che il loro funzionamento deriva da informazioni fornite dai radiologi, e i radiologi stessi hanno difficoltà nel fare certe valutazioni alla HRCT in questo ambito⁷⁷.

1.6.3. Progressione e decorso clinico nelle singole PF-ILD

Alcune PID sono considerate primariamente disordini fibro-proliferativi, in cui il danno epiteliale alveolare conduce alla proliferazione di fibroblasti e alla fibrosi, mentre altre sono considerate disordini primariamente infiammatori in cui il processo patogenetico a certe condizioni vira verso un pathway fibro-proliferativo. A prescindere dal trigger, le PF-ILD mostrano aspetti comuni nei meccanismi coinvolti nella patogenesi e progressione. Il danno cronico ripetuto dell'epitelio e dei vasi provoca distruzione cellulare e riparazione incontrollata⁷⁸. I fattori di rischio di progressione sembrano essere il sesso maschile, l'età avanzata, il grado di riduzione della FVC e DLCO alla diagnosi e alcune caratteristiche morfologiche. Nello specifico, un pattern radiologico e/o istologico UIP è associato a maggior rischio di progressione e a un aumento della mortalità con scarsa prognosi in tutti i tipi di PID, a indicare che probabilmente, almeno per questo specifico aspetto della prognosi, il pattern è più importante dell'eziologia⁷⁹. Uno studio ha determinato le concentrazioni di PDGF-AA,

PDGF-BB, FGF-2, VEGF e M-CSF negli omogenati polmonari di pazienti con PF-ILD con diversa eziologia e ha comparato i dati a quelli del polmone normale. Tutti i sottogruppi di PF-ILD hanno mostrato livelli aumentati di queste molecole, a conferma del modello di patogenesi. Tuttavia il ruolo dell'angiogenesi è controverso: alcuni studi mostrano un aumento della densità vascolare, altri una riduzione (differenze probabilmente dovute all'eterogeneità del quadro anatomopatologico, anche nel contesto della stessa entità diagnostica). Non ci sono differenze significative nei livelli di questi markers tra le varie PID, e non è stata dimostrata una correlazione tra singolo biomarker e patologia. Questi aspetti farebbero supportare la possibilità di considerare tutte le PF-ILD come un'unica entità ai fini del trattamento, invece di identificare specifici sottogruppi; tuttavia esistono diversi altri pathway e markers più specifici che ridimensionano questa ipotesi. Inoltre in questo studio sono stati reclutati solo stadi avanzati al momento del trapianto di polmone, e senza considerare gli effetti delle terapie fino a quel momento eseguite⁸⁰.

1.6.3.1. IPF

La IPF è considerata una PF-ILD per definizione, in quanto nel suo decorso clinico è caratterizzata da una inevitabile progressione che in epoca pre-trattamenti si associava a una mediana di sopravvivenza di tre anni. Senza terapia antifibrotica, il declino della FVC è pari a circa 150-200 ml in un anno, ed è fortemente predittivo di mortalità, oltre che di esacerbazioni acute⁸¹.

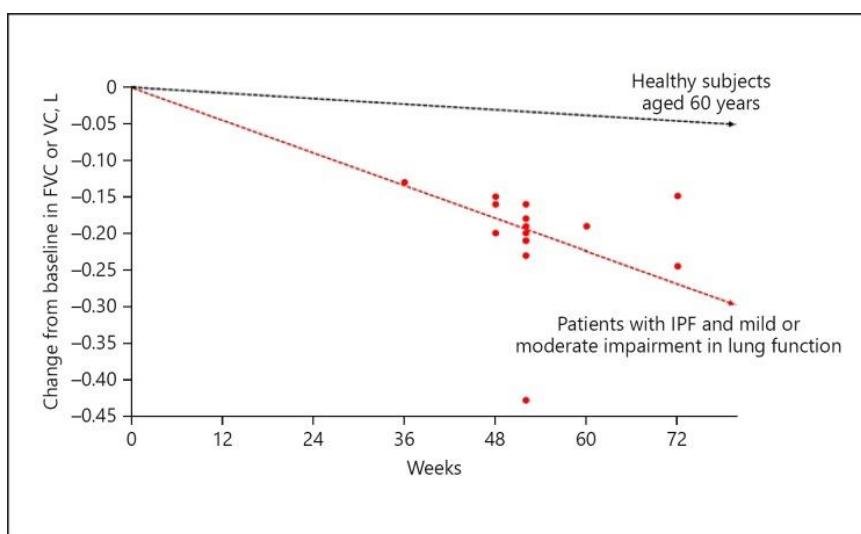


Figura 15. Declino della funzione polmonare in pazienti con IPF trattati con placebo. (*Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. Ganesh Raghu. European Respiratory Journal Oct 2017, 50 (4) 1701209;*

Mentre questi dati sono utili nella valutazione globale della popolazione, il valore della FVC non è utilizzabile da solo a scopo prognostico nel singolo paziente. Come accennato precedentemente molti pazienti dopo un primo anno in cui si ha riduzione di tale parametro possono temporaneamente stabilizzarsi; viceversa chi nel primo anno presenta valori conservati può peggiorare, anche molto rapidamente, nell'anno successivo.

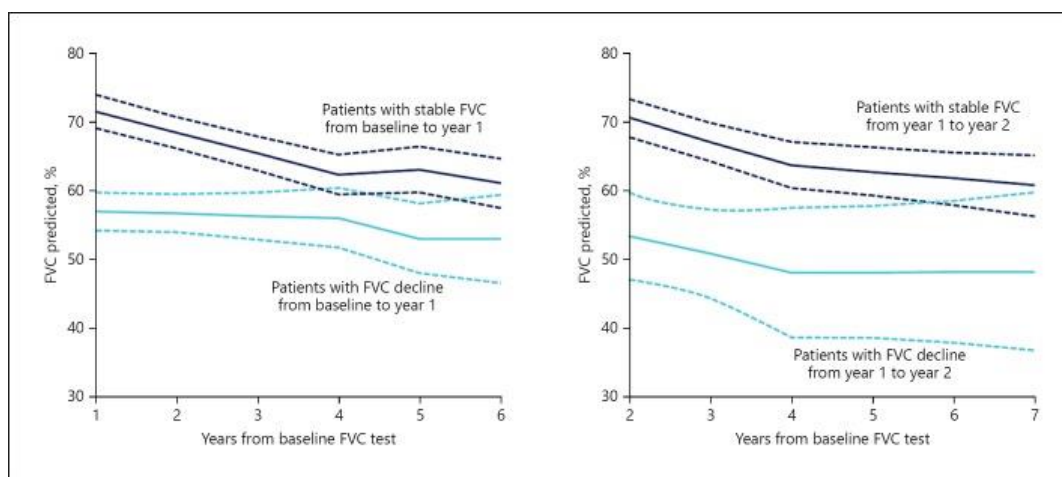


Figura 16. Variazione della FVC dopo una condizione di stabilità o declino nell'anno precedente. Le linee tratteggiate indicano l'intervallo di confidenza del 95%. (Wuyts, Wim A et al. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Best Practice in Monitoring and Managing a Relentless Fibrotic Disease." *Respiration; international review of thoracic diseases* vol. 99,1 (2020): 73-82.)⁸¹.

La DLCO, parametro non abbastanza riproducibile da essere utilizzato nei trial clinici, è uno strumento molto utile nella pratica clinica. Predittori importanti di mortalità sono la riduzione della distanza percorsa e la desaturazione >10% del basale nel 6MWT, così come la necessità di ossigenoterapia, con una mediana di sopravvivenza <18 mesi rispetto ai 49 mesi di chi non ne ha bisogno. Il peggioramento della dispnea e della tosse sono due aspetti fondamentali della progressione, perché hanno il maggiore impatto sulla qualità di vita del paziente, che gradualmente ha sempre più difficoltà nelle situazioni familiari, lavorative, di intrattenimento. È evidente quindi che qualsiasi fattore considerato, per quanto importante, non può essere considerato in maniera isolata: sono stati proposti diversi modelli di integrazione di queste informazioni, come il GAP index (gender, age, physiology) e altri score che tengono in considerazione il grado di progressione delle alterazioni radiologiche. Nessuno di questi è tuttavia considerato sufficientemente accurato e completo e di fatto non sono mai stati applicati con continuità nella pratica clinica. Tenendo in considerazione le limitazioni sopra descritte, il paziente con IPF va monitorato con spirometria frequente, ogni 3-4 mesi, in modo da seguire nel tempo le variazioni della FVC (non affidabile se il paziente ha un enfisema con estensione

>15%). La valutazione dei sintomi e il 6MWT sono aspetti importanti da tenere in considerazione, ma con la consapevolezza che diversi fattori confondenti possono influenzare il risultato: l'inattività fisica peggiora le valutazioni anche in modo indipendente dalla progressione della malattia, così come la presenza di comorbidità come cardiopatie e anemia⁸¹.

È da approfondire un eventuale ruolo dei markers nella valutazione della progressione e della prognosi dei pazienti con IPF: sembra che MMP-7 e KL-6 possano avere un significato prognostico e che la combinazione dei due sia ancora più accurata nel predire la sopravvivenza. Sono necessari però ulteriori studi che confermino questi dati e permettano di valutare il metodo migliore di utilizzo di essi nella valutazione della progressione⁸².

1.6.3.2. NSIP

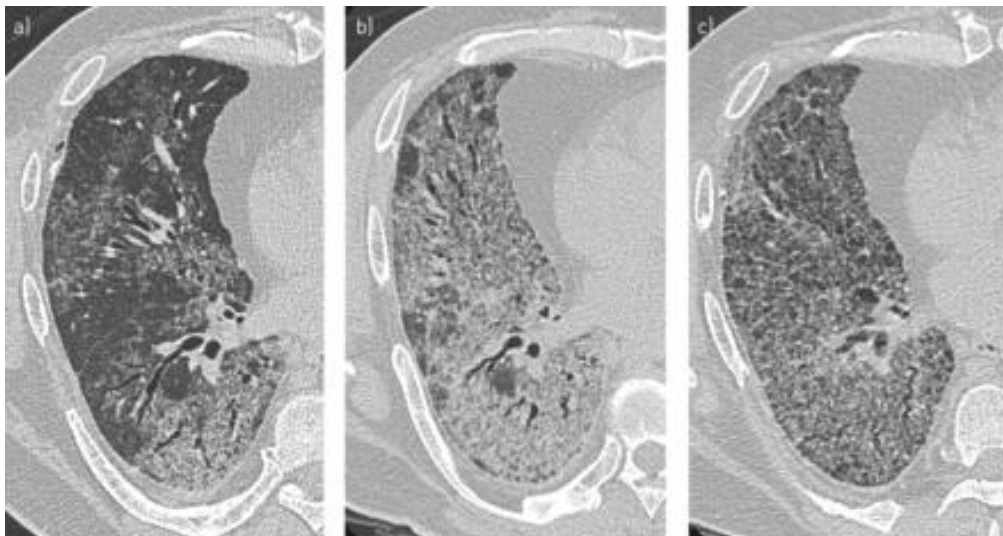


Figura 17. NSIP: HRCT di un paziente maschio di 46 anni. (A) ground glass e consolidamento con fibrosi reticolare e bronchiectasie da trazione; (B) dopo tre mesi peggioramento nonostante la terapia con corticosteroidi e immunosoppressori; (C) dopo 3 anni, ulteriore peggioramento con bronchiectasie da trazione e cisti. (Cottin V. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180076)⁷⁴

La progressione della NSIP è estremamente eterogenea: in alcuni casi c'è stabilizzazione e a volte miglioramento, in altri si raggiunge una fibrosi "terminale"⁷⁴. Uno studio ha mostrato che la maggior parte dei pazienti (81%) con NSIP fibrotica, durante il trattamento standard (corticosteroidi e/o immunosoppressori), ha presentato un miglioramento o una stabilità clinica nel tempo. La restante parte dei pazienti invece ha mostrato un progressivo deterioramento nonostante la terapia, con una mortalità a 5 anni del 69%. L'estensione delle immagini di

consolidamento e opacità ground glass è significativamente correlata alla riduzione della funzione polmonare e la presenza di honeycombing è un fattore predittore di mortalità. Nei pazienti con NSIP cellulare non sono stati rilevati ricoveri ospedalieri, ma il tasso di ricorrenza è simile a quello della NSIP fibrotica. Nei pazienti con NSIP il declino della FVC a sei mesi è stato considerato predittivo di mortalità, tuttavia questa ipotesi non è del tutto condivisibile: nei sei mesi successivi si è osservato un miglioramento di tale parametro spirometrico in molti pazienti; oltretutto, il decesso stesso era preceduto da un miglioramento in molti casi. Un periodo di osservazione di 12 mesi anziché 6 sembra essere più accurato dal punto di vista prognostico. Anche se la mortalità è inferiore rispetto alla IPF, il 76% dei decessi in questa coorte è dovuto alla progressione di malattia⁸³.

1.6.3.3. IIP non classificabile

I fattori di rischio per la progressione della IIP non classificabile non sono ben noti. La patologia è estremamente eterogenea nelle sue caratteristiche, soprattutto per ciò che concerne il pattern radiologico/istologico: molti pazienti presentano diversi pattern, in primis UIP e NSIP⁷⁴. Inoltre i casi inclassificabili possono presentare una notevole discordanza tra i riscontri clinici, radiologici e istopatologici a causa di sostanziali alterazioni dovute a terapie pregresse. Nei pazienti con IIP non classificabile è molto utile applicare le categorie di comportamento clinico riassunte nella tabella 1. La presenza di honeycombing, il pattern UIP, la gravità della compromissione clinica (come i valori di DLCO), la presenza di una ipertensione polmonare concomitante o di enfisema, sono solitamente indicativi di scarsa prognosi con un alto rischio di progressione in modo simile alla IPF⁸⁴.

I dati epidemiologici sull'incidenza e la prevalenza della progressione in questo specifico sottogruppo delle PID sono assenti o molto scarsi data la rarità della patologia e le difficoltà riscontrate nel corso dell'iter diagnostico. C'è da dire anche che in molti casi non classificabili nel corso del tempo si riesce a caratterizzare meglio la malattia (per esempio come espressione di una CTD-ILD), per cui il paziente finisce poi nelle altre categorie diagnostiche.

1.6.3.4. PID associate a connettiviti

Per ciò che concerne le CTD-ILD, i dati sulla progressione riguardano in particolare la SSc-ILD e la RA-ILD, in quanto le altre forme (SS-ILD, IIM-ILD, IPAF) sono molto rare di per sé,

e ancor più in forma progressiva. La progressione nella SSc-ILD e nella RA-ILD è invece molto studiata a causa della maggiore prevalenza e del notevole impatto clinico che determinano in un organismo già significativamente segnato dalla malattia autoimmune.

1.6.3.4.1. Sclerosi sistemica

Una volta diagnosticata la PID nei pazienti con SSc, è importante identificare quali di questi probabilmente progrediranno, perché la storia naturale della malattia è variabile. Alcuni pazienti hanno una progressione precoce e rapida, altri più lenta, altri restano stabili. Attualmente non esistono ancora biomarkers che permettano di identificare le sottopopolazioni a rischio⁸⁵ e i primi risultati sul BAL non sono stati validati da studi successivi più ampi⁸⁶. Tuttavia ci sono diverse strategie che aiutano a identificare i pazienti a rischio di sviluppo e progressione della SSc-ILD. Nella pratica clinica l'estensione delle alterazioni radiologiche >20% è associata a un rischio tre volte superiore di progressione e morte. Altri studi considerano la saturazione dopo 6MWT e la presenza di artrite come fattori di rischio indipendenti. La presenza di autoanticorpi anti topoisomerasi I è frequentemente associata a una progressione più rapida della PID, così come di anticorpi anti-CXCR3 e CXCR4 (visto anche il ruolo di queste chemochine nella fibrosi). Elevati livelli sierici del ligando 18 delle chemochine sono predittivi di declino e progressione, così come elevati livelli di PCR, KL-6 e SP-D (surfactant protein D)^{85,86,87}. Dal punto di vista anamnestico il sesso maschile, il fumo (anche pregresso) e l'età avanzata sono fattori di rischio indipendenti di progressione⁸⁸. La variabilità del rischio di progressione impone un attento monitoraggio dei pazienti. La valutazione dei sintomi, l'esame obiettivo e la spirometria ad ogni visita nel follow up sono fondamentali. C'è un'associazione tra la riduzione della FVC e i risultati dei questionari di valutazione dei sintomi (St. George Respiratory Questionnaire), ma è necessario tenere in considerazione anche l'effetto confondente dovuto alle comorbidità, in particolare muscoloscheletriche⁸⁵.

Uno studio recente ha tentato di studiare un'eventuale correlazione della progressione di malattia con l'impatto della SSc sull'esofago. È stato dimostrato che per ogni aumento di 1 cm di diametro esofageo si associa un aumento dell'1,8% di fibrosi e una riduzione della FVC del 5,5%. I pazienti con ernia iatale presentano un grado di fibrosi superiore del 3,9%. La malattia esofagea è quindi correlata al grado di coinvolgimento polmonare. Tuttavia i risultati comparati con il grado di fibrosi alla diagnosi non permettono di utilizzare questi parametri come a scopo predittivo della futura progressione o come markers nel caso in cui essa sia già avviata⁸⁹.

Resta da valutare il problema della HRCT, in particolare della frequenza di utilizzo della metodica. L'utilizzo seriato impone di considerare il problema delle radiazioni e del cut-off temporale più utile ai fini della prognosi. Diversi studi propongono di sfruttare la radiologia per la diagnosi e per le esacerbazioni più acute del coinvolgimento respiratorio, altri consigliano una HRCT ogni anno o ogni due anni, altri ancora a breve termine (6 mesi)^{85,86,87}. L'approccio più utilizzato è quello di stabilire la frequenza della valutazione radiologica in base alla clinica e ai test funzionali (spirometria, DLCO, 6MWT), essendo questi scevri da rischi e più facilmente applicabili anche a brevi intervalli di tempo, ad esempio ogni tre mesi. È necessario tenere conto però del fatto che un'applicazione così frequente di questi test rende i risultati molto più suscettibili all'azione confondente delle comorbidità del paziente, soprattutto quelle legate alla SSc stessa (astenia, anemia da infiammazione cronica, ipomobilità legata all'artrite o alla fibrosi cutanea, sindrome restrittiva quando la malattia coinvolge cute e apparato muscoloscheletrico del torace). In un recentissimo studio si è tentata una strada innovativa: utilizzare l'ecografia del torace per valutare il grado di malattia e la sua eventuale progressione. Sono state riscontrate una correlazione positiva tra il numero di linee B e lo score radiologico di fibrosi, e una correlazione negativa tra il numero di linee B e i valori di DLCO e FVC. Il numero di linee B aumenta in modo significativo anche con la progressione del danno microvascolare rilevato con capillaroscopia. Nonostante la HRCT rimanga il gold standard, l'ecografia del torace potrebbe diventare una metodica utile nel follow up del paziente con progressione, anche per ridurre l'esposizione a radiazioni, problema sempre presente e a maggior ragione nei pazienti con sclerosi sistemica⁹⁰.

Il limite di tutte queste valutazioni è che hanno indagato i diversi possibili marker di progressione in maniera più o meno isolata. In un altro studio invece è stata seguita un'ampia popolazione dal 1998 al 2016. Contrariamente alla percezione comune che la velocità di progressione vada incontro a un plateau dopo un periodo rapido iniziale, è stato dimostrato che in realtà i pazienti presentano diversi pattern che persistono durante il follow up a lungo termine, e che la precedente ipotesi era in realtà secondaria a un bias di sopravvivenza (a lungo termine rimangono in vita i pazienti con una progressione meno rapida). La FVC non può essere utilizzata come marcatore prognostico se misurata a brevi intervalli di tempo, mentre nei pazienti con riduzione della DLCO questa continua a peggiorare nell'anno successivo. La dimostrazione che esistono diversi pattern di progressione che si mantengono costanti nel tempo indica che nella pratica clinica tutte le valutazioni del follow up vanno calibrate in base alla velocità di progressione del paziente e non in base alla durata della malattia. La riduzione minima rilevata della FVC è del 3%, dato che tuttavia si applica alla popolazione e non al

singolo individuo, in cui questo parametro è influenzato da numerose altre variabili. Non sono state identificate inoltre differenze nella progressione di malattia nei pazienti trattati rispetto ai non trattati. Questo dato sembra tuttavia essere influenzato dal fatto che lo studio è di tipo retrospettivo e che non esiste un protocollo terapeutico uniforme, ma i diversi pazienti assumono diversi farmaci a diversi dosaggi. Per ciò che concerne la DLCO, essa sembra essere più affidabile rispetto alla FVC, ma anche in questo caso bisogna tenere conto delle condizioni generali del paziente, in particolare della presenza di ipertensione polmonare. Certamente sono necessarie ulteriori valutazioni, soprattutto riguardanti l'utilità e le possibili applicazioni nella pratica clinica di un monitoraggio basato sulla HRCT e sugli autoanticorpi caratteristici della SSC⁹¹.

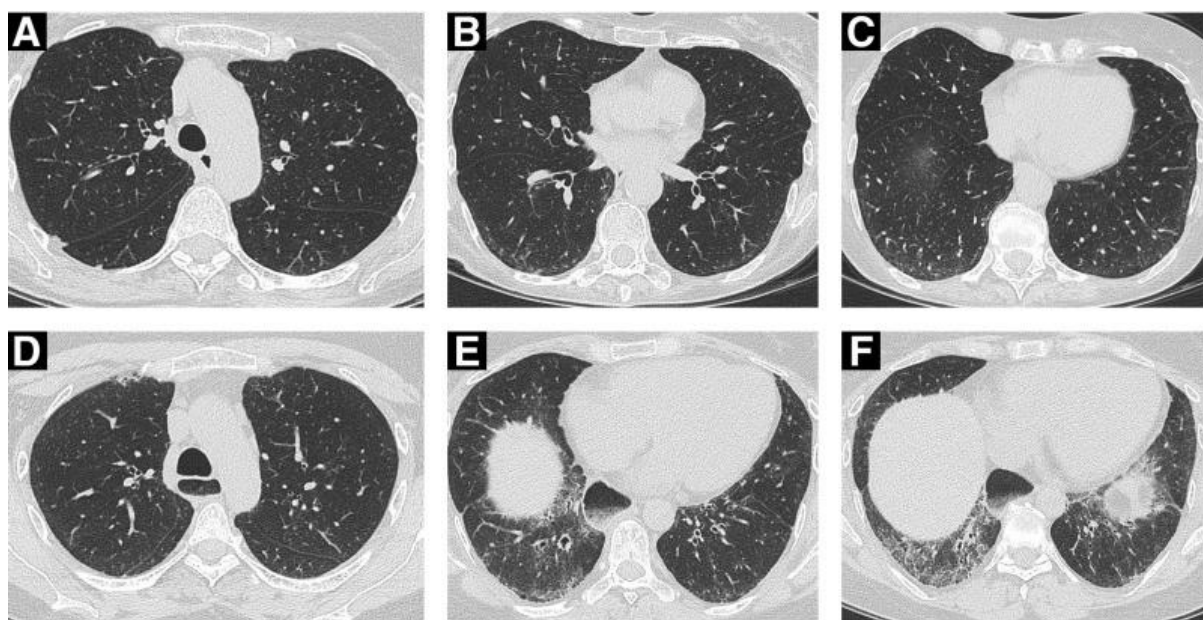


Figura 18. (A-C) malattia limitata (<20% di estensione) alla HRCT in una donna non fumatrice di 72 anni. (A) le sezioni a livello dell'aorta non mostrano immagini suggestive di ILD, mentre in B e C sono presenti opacità ground glass molto limitate. (D-F) PID di estensione indeterminata in una HRCT di una donna non fumatrice di 46 anni con SSC. (A-D) le zone superiori mostrano minime reticolazioni, (E) subito sotto l'emidiaframma destro, e (F) i recessi costofrenici mostrano reticolazioni e opacità ground glass, e bronchiectasie da trazione. (Khanna, Dinesh et al. "Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 201,6 (2020): 650-660.)⁸⁷.

1.6.3.4.2. Artrite reumatoide

Se da un lato nei pazienti con artrite reumatoide è bassa la prevalenza di RA-ILD, dall'altro la prevalenza di progressione in questo sottogruppo di pazienti è piuttosto elevata, ed è tipicamente peggiore nei pazienti che presentano un pattern UIP rispetto a quelli con NSIP. La

progressione è più probabile fino a una grave insufficienza respiratoria se questi presentano un grave declino della funzione polmonare già nei primi sei mesi dalla diagnosi di PID, rispetto a chi rimane più stabile in questa prima fase. Anche una ridotta riserva polmonare misurata con FVC e DLCO alla diagnosi aumenta questo rischio, con un terzo dei pazienti che richiede ossigenoterapia entro 5 anni. Mentre la spirometria risulta comparabile nei vari pattern radiologici della malattia, lo stesso non si può dire della DLCO che è maggiormente alterata nel caso di UIP se comparata con i pattern NSIP e OP: diversi studi hanno dimostrato nel tempo che questo parametro è il più sensibile nel predire il decorso di malattia e la mortalità, sia considerando il valore basale alla diagnosi, sia il valore a 6 mesi. L'assenza del riscontro anamnestico del fumo di sigaretta (anche pregresso e interrotto) si associa a mancanza di peggioramento della DLCO ma non della FVC. In generale quindi lo stato clinico-funzionale del paziente a 6 mesi dalla diagnosi è un importante "marker" del rischio di progressione e di perdita significativa della funzione polmonare. L'aumento della pressione in arteria polmonare stimato con ecocardiografia si associa a un deterioramento più rapido della funzione polmonare e a un peggiore outcome⁹².

Oltre a questi parametri, diversi studi hanno valutato l'impatto di altri potenziali predittori di malattia. La comparsa di progressività della dispnea misurata con questionari standardizzati è fortemente correlata alla riduzione della sopravvivenza. La riduzione delle dimensioni del polmone misurata con radiografia del torace, così come l'estensione della PID valutata alla HRCT sono correlati in maniera importante a modificazioni dei volumi respiratori alla spirometria, in particolare della FVC. È stato osservato inoltre che sono più importanti le modificazioni nel tempo osservate nel follow up rispetto ai valori di partenza⁹³.

Un ulteriore studio ha dimostrato che la DLCO diventa un importante fattore di rischio di progressione quando scende <45% del predetto, e che anche il titolo degli anticorpi anti peptidi citrullinati ciclici è correlato a un declino progressivo della funzione polmonare. Il trattamento con ciclofosfamide sembrerebbe essere invece un fattore protettivo⁹⁴.

Il ligando Wnt5a della via di signalling mediata da Wnt è una glicoproteina fondamentale nella embriogenesi, in particolare dell'apparato riproduttore femminile, e nella oncogenesi, attraverso il segnale mediato dalle β -catenine. Recentemente Wnt5a è stato identificato anche come molecola coinvolta nella patogenesi di diverse malattie infiammatorie tra cui l'aterosclerosi, la fibrosi polmonare idiopatica e l'artrite reumatoide. In un recente studio è stato osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche della glicoproteina nei pazienti affetti da RA-ILD, rispetto ai pazienti con artrite reumatoide ma senza PID, aumento correlato anche

al titolo del fattore reumatoide. Ancora più importante, i livelli di Wnt5a sono proporzionali alla gravità di malattia valutata con HRCT, e maggiori nei fumatori rispetto ai non fumatori. Le curve ROC sviluppate da questo studio permettono di ipotizzare l'utilizzo di questa molecola come marker diagnostico di RA-ILD ma soprattutto come marker di severità e progressione⁹⁵.

Un interessante studio ha valutato la specificità degli autoanticorpi anti peptidi citrullinati ciclici (CCP) confrontando il loro titolo con l'imaging e la spirometria. In generale sono stati rilevati elevati livelli di anti-CCP, spesso aumentati in modo molto spiccato, nei pazienti con evidenza radiologica di PID, rispetto ai pazienti che non hanno coinvolgimento polmonare. Nell'ambito dei pazienti con RA-ILD, non sono state riscontrate differenze significative nel titolo anticorpale. Tra gli affetti, il numero di specificità anticorpali aumentate correla con la gravità di malattia: un repertorio di anti CCP espanso (7 o più specificità anti CCP aumentate) è fortemente associato alle caratteristiche della fibrosi, alla severità della sindrome restrittiva e al grado di compromissione della DLCO nelle future valutazioni, suggerendo un ruolo come fattore predittivo di progressione. Il dubbio risultante dallo studio riguarda la correlazione causale tra autoanticorpi e infiammazione del tessuto polmonare. Sono stati riscontrati con alto titolo peptidi citrullinati e l'enzima PAD, necessario per la conversione dell'arginina in citrullina, nei polmoni (anche se non sono un riscontro esclusivo dei pazienti con artrite reumatoide). Queste osservazioni potrebbero supportare la possibilità che l'interazione tra anticorpi anti CCP e i loro bersagli sia il mediatore del danno polmonare, ma sono necessari ulteriori studi. Un'altra ipotesi vede questa interazione non come causa di danno, ma come epifenomeno: tuttavia in questo caso ci si aspetterebbe anche un aumento del titolo di altre specificità anticorpali; in questo studio però queste non sono state rilevate. Tralasciando l'aspetto eziopatogenetico, in ogni caso questo studio suggerisce quindi una correlazione tra titolo anticorpale e la severità e il rischio di progressione di malattia⁹⁶.

1.6.3.5. PID da esposizione professionale e ambientale

Per ciò che concerne la progressione delle PID correlate ad esposizione, pochi dati sono presenti e riguardano soprattutto l'esposizione ad asbesto, silice e carbone. In generale per le pneumoconiosi è possibile affermare che il mancato allontanamento dall'agente causale determina oltre alla comparsa anche la progressione della PID, ma non si hanno certezze sull'arresto della progressione già avviata in un paziente non più esposto.

Il paziente che ha sviluppato una asbestosi è sicuramente a rischio di progressione, qualunque sia l'entità del danno iniziale, e l'evitamento della fonte certamente rallenta questo fenomeno, anche se non si è certi che lo arresti⁹⁷. Il paziente fumatore ha un rischio ancora maggiore, con asbesto e fumo che agiscono sinergicamente⁹⁸.

Nei pazienti con PID causata dall'esposizione a silice, la progressione di malattia è stata descritta come graduale e non lineare, anche se in altri studi la progressione sembra più vicina a un andamento lineare; qualunque sia l'andamento, in ogni caso, la progressione viene accompagnata dalla presenza di episodi di esacerbazione acuta⁹⁹. La silicosi è invariabilmente progressiva, anche dopo la cessazione dell'esposizione, con peggioramento dei sintomi e necessità di monitoraggio seriato con esami di imaging. È importante tenere in considerazione che anche in questo caso il fumo agisce sinergicamente con la silice, e che la silicosi, soprattutto in progressione, è un importante fattore di rischio di infezione da Tubercolosi (aspetto fondamentale soprattutto nei paesi in via di sviluppo dove l'infezione è endemica e non esistono misure di protezione dei lavoratori esposti alla silice)¹⁰⁰.

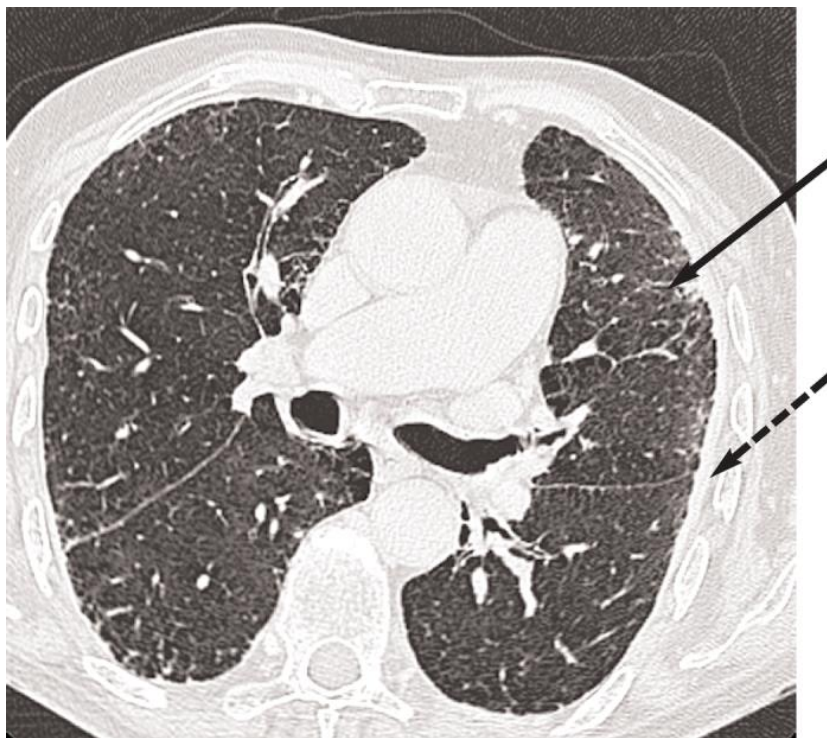


Figura 19. Asbestosi. L'HRCT mostra le tipiche placche pleuriche (freccia tratteggiata) in un quadro di fibrosi soprattutto subpleurica (freccia continua). (Cullinan, Paul, and Peter Reid. "Pneumoconiosis." *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* vol. 22,2 (2013): 249-52.)¹⁰⁰.

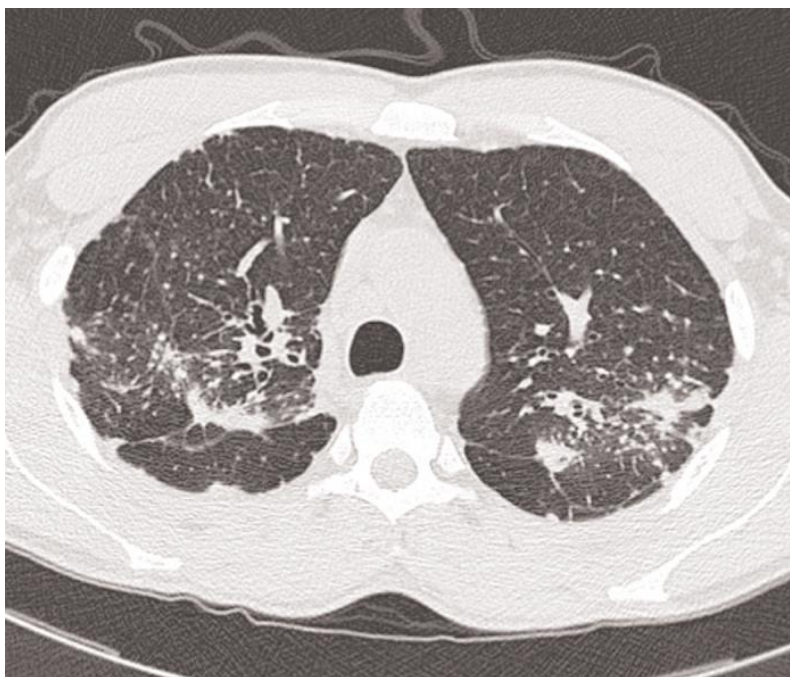


Figura 20. Silicosi. La HRCT mostra multipli noduli con masse conglomerate in un quadro di fibrosi progressiva massiva. (Cullinan, Paul, and Peter Reid. "Pneumoconiosis." *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* vol. 22,2 (2013): 249-52.)¹⁰⁰.

La fibrosi massiva e progressiva è presente oltre che in queste pneumoconiosi anche nella cosiddetta "pneumoconiosi del minatore del carbone" o "antracosi" (CWP, coal worker's pneumoconiosis). In questa patologia la funzione polmonare è compromessa sia dalla fibrosi sia dalla comparsa di enfisema. La progressione sembra essere associata a una esposizione severa e cumulativa al carbone, ma anche alla presenza di danni dei sistemi di clearance (anche dovuti al fumo o ad altre esposizioni, come alla silice), infezioni e fattori immunologici. Anche l'antracosi ha una certa tendenza a progredire dopo l'allontanamento dal luogo di lavoro. Qui le lesioni prediligono i lobi superiori del polmone destro (per la continuità anatomica delle vie bronchiali, per cui i rami destri formano con l'asse un angolo inferiore), ma nelle forme avanzate sono bilaterali e simmetriche. Oltre alla fibrosi che incarcera le polveri di carbone, possono essere presenti necrosi, cristalli di colesterolo, e modificazioni degenerative dei vasi che coinvolgono sia la circolazione bronchiale che quella polmonare che quella linfatica¹⁰¹.

1.6.3.6. Polmonite da ipersensibilità

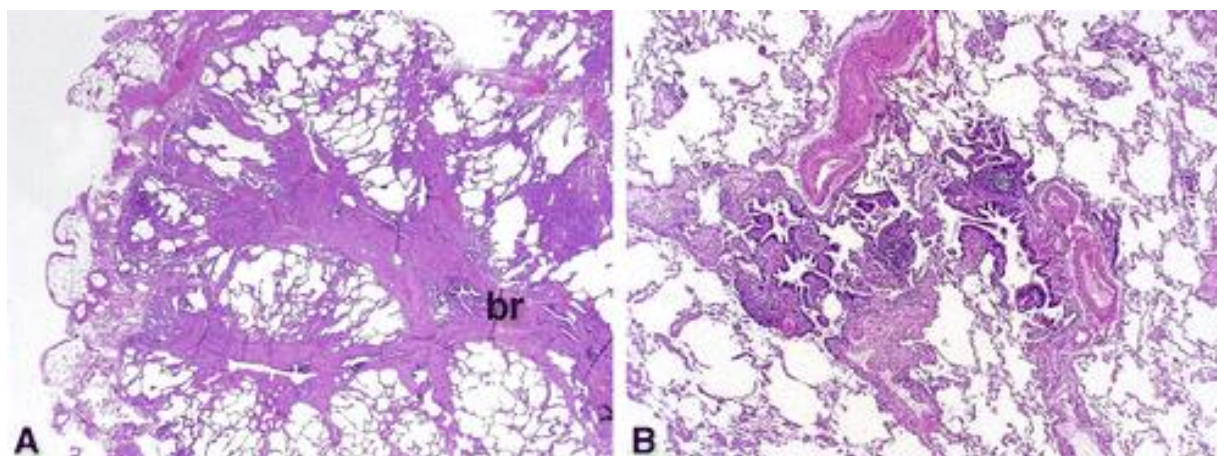


Figura 21. Polmonite da ipersensibilità nella fase cronico-fibrotica. (A) il caratteristico aspetto ramificato della fibrosi che segue la trama broncovascolare. (B) Metaplasia peribronchiolare: in risposta al danno, le estremità bronchiolari diventano ridondanti con proliferazione riparativa dell'epitelio. (Vasakova M. et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Sep 15;196(6):680-689.)¹⁰².

Una parte dei pazienti con HP cronica sviluppa una malattia con un fenotipo fibrosante progressivo, spesso legato alla difficoltà nell'identificare l'antigene che ha scatenato la malattia, all'età avanzata, al fumo e a bassi valori di FVC alla diagnosi⁷³. Nelle forme progressive avanzate la malattia assume l'aspetto radiologico di una IPF o una NSIP⁵⁶. Secondo l'American Thoracic Society una parte dei pazienti con HP cronica può presentare una parziale guarigione, mentre altri pazienti tendono a presentare una progressione, nonostante l'evitamento dell'antigene causale e il trattamento. In generale l'outcome e la sopravvivenza sono migliori che nella IPF, ma in chi presenta la progressione la mediana di sopravvivenza è di soli 7 anni. L'ATS identifica come fattori di rischio di progressione, oltre a quelli sopra citati, la ridotta DLCO alla diagnosi, l'assenza di linfociti nel BAL, la presenza di una conferma radiologica e/o istopatologica di fibrosi e ovviamente la mancata identificazione della causa¹⁰².

Nei pazienti con fibrosi a pattern UIP, la desaturazione durante il 6MWT è fortemente predittiva di mortalità: una $SpO_2 < 88\%$ aumenta la mortalità di 15 volte¹⁰³. Un modello animale indica che l'infezione da *Streptococcus pneumoniae* potrebbe agire da trigger della progressione di fibrosi, simulando una esacerbazione di malattia. Per questo motivo in un paziente con HP e peggioramento acuto del quadro respiratorio, bisogna tenere presente la possibilità di una polmonite e trattarla adeguatamente in modo da attenuare l'eventuale effetto aggravante¹⁰⁴.

Nei pazienti con HP ad evoluzione progressivamente fibrosante, bisogna porre attenzione alla qualità di vita, alle complicanze e alla possibile candidatura al trapianto di polmoni. In questi pazienti la qualità di vita è colpita in modo peggiore rispetto alla fibrosi polmonare idiopatica, con più intensa dispnea e astenia. La progressione della fibrosi si associa inoltre ad un aumentato rischio di ipertensione polmonare (20% dei casi). Anche se non studiato in modo approfondito, il trattamento profilattico del reflusso gastroesofageo potrebbe essere utile¹⁰⁴.

1.6.3.7. Sarcoidosi

Circa il 20% dei pazienti con sarcoidosi polmonare sviluppa una fibrosi polmonare (stadio IV), associata a morbidità e mortalità significative. La fibrosi coinvolge soprattutto i segmenti posteriori dei lobi superiori. L'estensione e il tipo di fibrosi sono estremamente variabili con reticolazione, bande fibrotiche spesse, cisti, bronchiectasie da trazione e distorsione delle vie aeree. Il pattern UIP è meno frequente, ma si può osservare honeycombing nei lobi superiori. La storia naturale della malattia non è ben nota, ma si riconosce la possibilità di un fenotipo progressivamente fibrosante nonostante la terapia appropriata⁷⁴.

Recenti risultati supportano l'ipotesi secondo cui la fibrosi sia il risultato di una infiammazione non più controllata. Secondo alcuni studi i linfociti T helper hanno un ruolo fondamentale nel mantenere l'infiammazione, reclutare altri leucociti e fibroblasti e, soprattutto i Th2, secernere citochine profibrotiche come IL-4 e IL-13. Il ruolo dei linfociti Th17 e macrofagi non è ancora chiaro⁶⁵. I profili di espressione genetica dei pazienti con sarcoidosi progressiva sono simili a quelli dei pazienti con polmonite da ipersensibilità ma non a quelli dei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica. Alla base della differenza tra sarcoidosi cronica e sarcoidosi fibrotica sembrerebbero essere polimorfismi dei geni per il TGF- β . Geni coinvolti nella riparazione dell'epitelio, come MRP14, sono significativamente elevati nel BAL degli affetti da sarcoidosi e fibrosi polmonare idiopatica, e correlano con lo stadio della sarcoidosi. I geni che codificano per le metalloproteasi (MMP1 e MMP7) sono iperespressi nella sarcoidosi, ma in misura meno elevata che nella IPF. Una domanda importante è se le caratteristiche radiografiche riscontrate precocemente nella sarcoidosi possano predire un'eventuale progressione. Non esistono ancora evidenze, ma sembrerebbe che i pazienti con imaging tipico, cioè con lesioni nodulari a distribuzione linfatica, abbiano una prognosi migliore rispetto ai pazienti con riscontri atipici. Il riscontro istopatologico chiave è la presenza di sostituzione fibrotica delle aree che precedentemente ospitavano i granulomi. Questo processo può essere così esteso che nelle fasi finali di malattia non si osservano granulomi, o se ne vedono in numero esiguo. In alcuni casi

si è osservato che i pazienti con infiltrato interstiziale linfocitico hanno una progressione molto rapida; inoltre chiedersi se una risposta di tipo UIP al danno sia una potenziale manifestazione di progressione, come avviene nella polmonite da ipersensibilità, è importante perché la risposta di riparazione può avere un impatto sulla storia naturale. Sono necessari ulteriori studi per comprendere questi dati e le loro conseguenze sulla durata di malattia. Lo sviluppo della fibrosi converte una patologia relativamente benigna in una con elevata morbilità e mortalità. I pazienti in stadio IV hanno un tasso di mortalità aumentato, con il 75% delle morti dovuto a cause respiratorie, soprattutto quando la fibrosi favorisce lo sviluppo di ipertensione polmonare⁶¹.

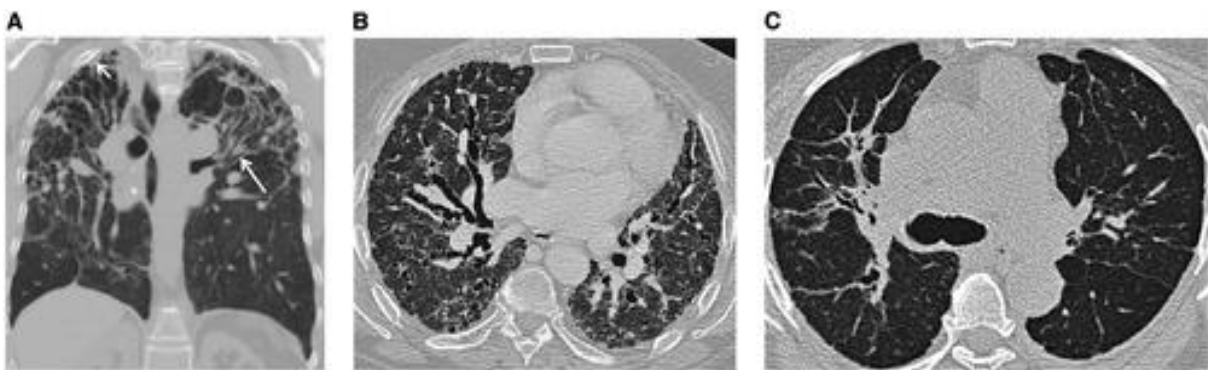


Figura 22. (A) La distribuzione della fibrosi riflette quella dei granulomi, coinvolgendo soprattutto i lobi superiori. La freccia lunga indica la fibrosi, quella corta l'ispessimento pleurico. (B) Bronchiectasie e deviazione delle vie aeree sono reperti comuni nella sarcoidosi con fibrosi progressiva. (C) fibrosi lineari e honeycombing. (Patterson KC, Strek ME. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2013 Aug;10(4):362-70.)¹⁰⁵.

L'estensione della fibrosi nella sarcoidosi può essere estremamente variabile. Nonostante la fibrosi sia nella maggior parte dei casi nei lobi superiori e medi, la sua distribuzione può essere in qualche modo pattern-specifica: l'honeycombing è più frequentemente osservato nei lobi superiori, mentre la fibrosi lineare è più comune nei lobi inferiori. Masse conglomerate peribronchiali potrebbero, durante la guarigione, portare a una distorsione bronchiale, e le opacità ground glass possono progredire fino a un sottile honeycombing. Per questo bisogna garantire a questi pazienti un follow up regolare, anche se i sintomi sono minimi. La fibrosi è un evento irreversibile. Tuttavia, almeno in alcuni pazienti, essa coesiste con l'infiammazione attiva. In questi casi, gli immunosoppressori possono portare a un miglioramento clinico. Il trattamento della fibrosi non è ancora noto, ma dal punto di vista clinico ridurre l'infiammazione può avere un impatto significativo. Sfortunatamente non ci sono oggi dati che permettono di distinguere i pazienti che potrebbero beneficiare del trattamento; una guida nelle decisioni terapeutiche potrebbe essere fornita dai livelli di ACE e dei markers di infiammazione.

L'imaging può essere utile nello stabilire quali pazienti presentino attiva infiammazione coesistente con la fibrosi. La presenza di cluster di piccoli noduli e opacità interstiziali o peribronchiali senza distorsione architetturale suggerisce una sarcoidosi attiva. Anche la PET può aiutare a quantificare il grado di infiammazione attiva nel contesto della fibrosi¹⁰⁵.

Uno studio si è concentrato sulle cause di mortalità e morbidità nei pazienti con sarcoidosi progressivamente fibrosante. Nonostante il 36% circa dei pazienti migliori con la terapia, anche con stabilizzazione della fibrosi, la mortalità come prima accennato è molto elevata, ad una età mediana di 55 anni. Il 75% dei pazienti muore per complicanze respiratorie, con l'ipertensione polmonare direttamente responsabile di morte nel 30% dei casi. L'11,3% dei pazienti sviluppa un aspergilloma che è stato la causa di morte nel 12% dei casi. La maggior parte dei pazienti ha continuato a mostrare segni di persistente attività della sarcoidosi, con aumento dell'ACE e linfocitosi nel BAL. Questi ultimi però non sono utili come predittori di miglioramento funzionale. Alla luce di queste osservazioni, la terapia andrebbe almeno tentata in tutti i pazienti in stadio IV. Tuttavia questo studio ha dei limiti legati alla scarsa numerosità del campione e alla presenza di malattia attiva residua e alla coesistenza di manifestazioni extrarespiratorie che potrebbero costituire un bias¹⁰⁶.

1.7. Ruolo delle terapie antifibrotiche nelle PF-ILD

1.7.1. Farmaci antifibrotici

I farmaci antifibrotici, Nintedanib e Pirfenidone, rappresentano una rivoluzione nell'ambito delle PID. Il loro utilizzo è indicato nella fibrosi polmonare idiopatica, ma sono in corso da tempo numerosi studi sull'appropriatezza di utilizzo anche in altre PID che, nel loro decorso, acquisiscono un fenotipo progressivamente fibrosante.

1.7.1.1. Nintedanib

Meccanismo d'azione

Nintedanib è una piccola molecola che inibisce l'attività dei recettori tirosin-chinasici del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR) α e β , il fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR) 1-3 e il VEGFR 1-3. Esso lega in modo competitivo il sito di legame per l'ATP di questi recettori e blocca il signalling intracellulare. Inoltre inibisce le chinasi Flt-3 (proteina tirosin chinasi Fms-simile), Lck (proteina tirosin chinasi linfocito-specifica), Lyn (proteina

tirosin chinasi lyn) e Src (proteina tirosin chinasi proto-oncogenica src). Nintedanib inibisce l'attivazione delle cascate del segnale di FGFR e PDGFR che hanno un ruolo chiave nella proliferazione, migrazione e differenziazione dei fibroblasti e dei miofibroblasti polmonari, fondamentali nella patogenesi dell'IPF. Il potenziale impatto dell'inibizione del VEGFR con nintedanib e l'attività anti-angiogenica di nintedanib sulla IPF non sono del tutto noti al momento. Nei modelli patologici preclinici della fibrosi polmonare, nintedanib svolge una potente azione anti-fibrotica e antinfiammatoria. Nei pazienti con IPF nintedanib inibisce la proliferazione, la migrazione e la trasformazione da fibroblasto a miofibroblasto¹⁰⁷.

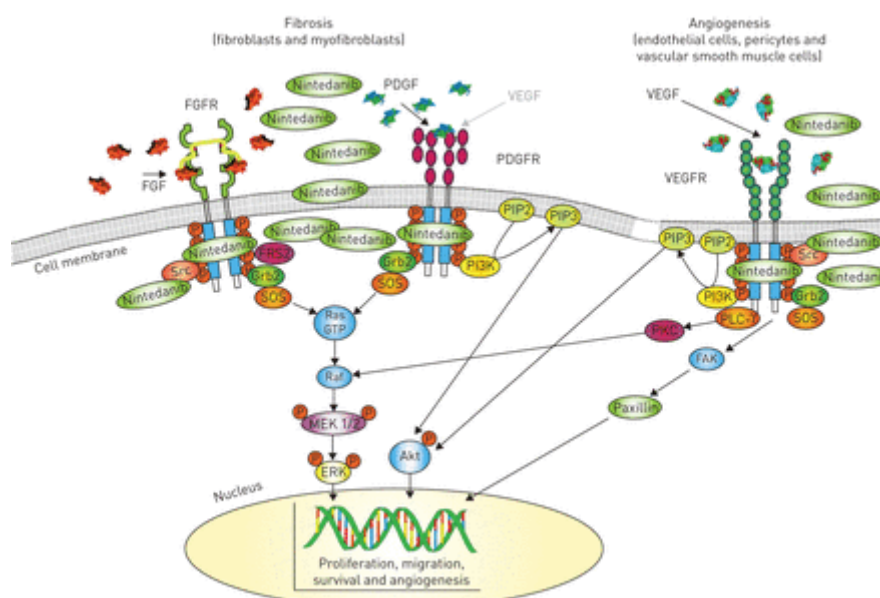


Figura 23. Meccanismo d'azione del Nintedanib. (Wollin L. et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal* 2015 45: 1434-1445)

Farmacocinetica

Il Nintedanib raggiunge la concentrazione plasmatica massima dopo circa 2-4 ore dalla somministrazione per via orale a stomaco pieno (intervallo di 0,5-8 ore). La biodisponibilità assoluta di una dose di 100 mg è pari al 4,69% nei volontari sani. L'assorbimento e la biodisponibilità sono ridotti dagli effetti del trasportatore e in maniera significativa dal metabolismo di primo passaggio. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte al massimo entro una settimana di somministrazione. Dopo l'assunzione di cibo l'esposizione al nintedanib aumenta di circa il 20% rispetto alla somministrazione in condizioni di digiuno e l'assorbimento ne risulta rallentato (tmax mediano a digiuno: 2,00 ore; a stomaco pieno: 3,98 ore). Il nintedanib segue una cinetica di distribuzione bifasica. Somministrato con infusione endovenosa si osserva un elevato volume di distribuzione. Il legame proteico in studi

in vitro è elevato, con una frazione legata pari al 97,8%. L'albumina sierica è considerata la proteina con maggiore capacità di legame. Il nintedanib si distribuisce principalmente nel plasma. La reazione metabolica prevalente per il nintedanib è la scissione idrolitica tramite le esterasi, con la produzione di un metabolita che viene successivamente glucuronidato dagli enzimi uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasi (UGT), nello specifico da UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 e UGT 1A10. Solo una quantità ridotta della biotrasformazione del nintedanib avviene a carico del CYP, principalmente del CYP 3A4. In vitro, il metabolismo CYP dipendente è responsabile di circa il 5%, rispetto al 25% della scissione idrolitica con esterasi. Il nintedanib, e i suoi metaboliti non inibiscono né inducono gli enzimi CYP negli studi preclinici. Non si prevedono pertanto interazioni farmacologiche tra il nintedanib e i substrati, gli inibitori o gli induttori del CYP. La clearance plasmatica totale dopo l'infusione endovenosa è elevata. L'escrezione urinaria del principio attivo non modificato entro 48 ore è pari allo 0,05% della dose dopo la somministrazione orale e pari a circa l'1,4% della dose dopo la somministrazione endovenosa; la clearance renale è pari a 20 mL/min. La via di eliminazione fecale/biliare è pari a circa il 93,4% della dose. L'emivita del nintedanib è tra 10 e 15 ore. La farmacocinetica può essere considerata lineare rispetto al tempo. Nintedanib è un substrato della P-gp. L'esposizione aumenta in modo lineare con l'età: è stato osservato un aumento dell'esposizione di circa il 20-25% nei pazienti di età ≥ 75 anni rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni e una correlazione inversa fra peso corporeo ed esposizione¹⁰⁷.

Posologia e limitazioni all'uso

Il farmaco viene somministrato alla dose di 150mg ogni 12 ore per via orale. La dose di 100mg ogni 12 ore è riservata esclusivamente ai pazienti che non tollerano il dosaggio pieno. La dose non va ridotta in presenza di insufficienza renale fino a un filtrato di 30ml/min, ma al di sotto di questo valore non ci sono studi disponibili. In caso di compromissione epatica lieve (Child Pugh A) si usa il farmaco a una dose di 100mg, mentre non è raccomandato l'utilizzo del nintedanib in pazienti con insufficienza epatica moderata e grave (Child Pugh B e C). E' da evitare la somministrazione in gravidanza e allattamento, mentre non è segnalata tossicità riproduttiva¹⁰⁷.

Effetti avversi

Nei diversi trial clinici sono stati segnalati diversi effetti avversi¹⁰⁷:

- Diarrea, nel 63, 4% dei casi, di grado severo nel 3,3%, soprattutto nei primi tre mesi. In base alla severità si possono associare antidiarroici, ridurre la dose o sospendere temporaneamente il trattamento.
- Nausea e vomito, da lieve a moderato. Anche in questo caso si può associare un antiemetico o ridurre la dose o sospendere temporaneamente il trattamento.
- Danno epatico anche severo. È necessario monitorare ALT, AST, GGT, fosfatasi alcalina. Se l'aumento è >3 volte i limiti superiori della norma, è necessario ridurre la dose o interrompere il trattamento; una volta normalizzati i valori si reintroduce il farmaco a dose piena o ridotta. Si interrompe la terapia se si associano segni clinici di danno epatico come l'ittero.
- Danno renale, anche fatale. È necessario monitorare la funzione renale.
- Emorragie, lievi nel 10% dei casi, gravi nell'1%. Nei pazienti con rischio di sanguinamento noto il farmaco va utilizzato solo se i benefici superano i rischi.
- Eventi tromboembolici nel 2,5% dei pazienti. Bisogna fare attenzione nei pazienti con rischio cardiovascolare aumentato e interrompere la terapia in caso di eventi acuti.
- Aneurismi e dissecazione arteriosa. Occorre valutare il rischio nei pazienti con ipertensione e anamnesi positiva per questi eventi.
- Perforazioni gastrointestinali nello 0,3% dei casi. Valutare attentamente i pazienti con storia clinica di patologie GI e assunzione di corticosteroidi e FANS.
- Ipertensione arteriosa, da trattare in maniera ordinaria.
- Ritardo nella guarigione delle ferite.

1.7.1.2. Pirfenidone

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione del pirfenidone non è stato ancora completamente determinato. Tuttavia, dati esistenti indicano che il pirfenidone esercita sia proprietà antifibrotiche che proprietà antiinfiammatorie sia in vitro sia in modelli animali di fibrosi polmonare (indotta da bleomicina e da trapianto). È dimostrato che il pirfenidone riduce l'accumulo di cellule infiammatorie in risposta a vari stimoli. Inoltre attenua la proliferazione dei fibroblasti, la produzione di proteine e citochine associate alla fibrosi e l'aumento della biosintesi e l'accumulo di matrice extracellulare in risposta a fattori di crescita delle citochine, come il fattore di crescita trasformante beta (TGF- β) e il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF)¹⁰⁸.

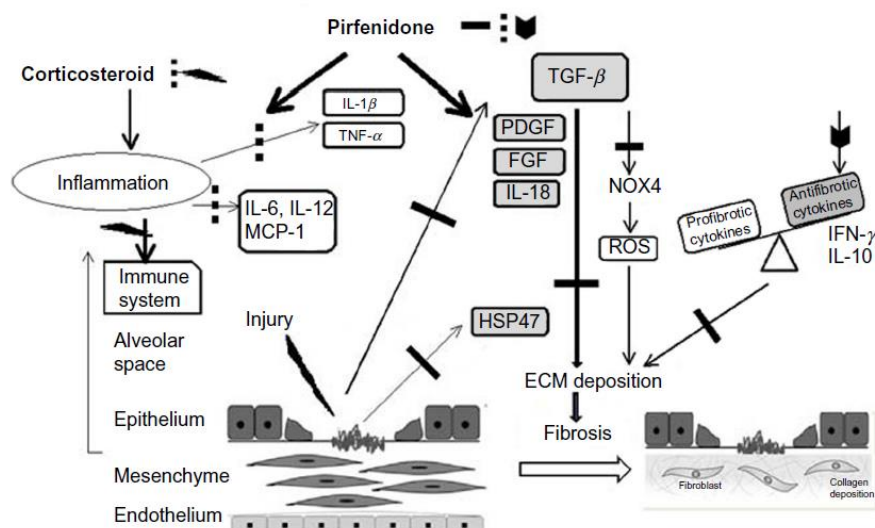


Figura 24. Meccanismo d'azione del pirfenidone. (Takeda Y, Tsujino K, Kijima T, Kumanogoh A. Efficacy and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Patient Preference Adherence*. 2014;8:361-370)

Farmacocinetica

La somministrazione di pirfenidone con il cibo riduce la Cmax del 50%, ma in soggetti a stomaco pieno si osserva una minore incidenza di eventi avversi (nausea e capogiri) a confronto con il gruppo a digiuno. La biodisponibilità assoluta nell'uomo non è stata determinata. Il pirfenidone si lega alle proteine del plasma umano, principalmente alla sieralbumina. Il legame medio complessivo va dal 50% al 58%. Il volume di distribuzione medio in stato stazionario nella somministrazione orale è circa di 70 l, il che indica che la distribuzione di pirfenidone ai tessuti è modesta. Circa il 70-80% della dose viene metabolizzato attraverso CYP1A2 e in misura minore da parte di altri isoenzimi CYP. Studi in vitro indicano un'attività farmacologicamente rilevante del principale metabolita carbossi-pirfenidone a concentrazioni superiori alle concentrazioni plasmatiche di picco (fatto che può essere clinicamente rilevante nei pazienti con insufficienza renale moderata). Approssimativamente l'80% di una dose somministrata per via orale viene eliminata nell'urina entro 24 ore dalla somministrazione, per la maggior parte sotto forma di metabolita 5-carbossi-pirfenidone, e meno dell'1% viene escreto senza subire modificazioni nell'urina¹⁰⁸.

Posologia e limitazioni all'uso

- dal giorno 1 al giorno 7: una capsula, tre volte al giorno (801 mg/giorno)
- dal giorno 8 al giorno 14: due capsule, tre volte al giorno (1602 mg/giorno)
- dal giorno 15 in avanti: tre capsule, tre volte al giorno (2403 mg/giorno)

I pazienti che interrompono il trattamento per 14 giorni consecutivi o più devono ricominciare la terapia partendo dal regime di aumento graduale iniziale. Per un'interruzione del trattamento inferiore a 14 giorni consecutivi, l'assunzione può essere ripresa alla dose giornaliera raccomandata precedente senza l'aumento graduale. Se il paziente non tollera il dosaggio pieno, questo può essere ridotto in base alla gravità delle manifestazioni.

Il farmaco può essere utilizzato senza aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata e con insufficienza renale, ma non nei pazienti con forme severe o terminali di insufficienza epatica o con filtrato renale $<30 \text{ ml/min}^{108}$.

Effetti avversi

Sono segnalati i seguenti fenomeni¹⁰⁸:

- danno epatico, con aumento di ALT, AST, GGT, fosfatasi alcalina. Se i livelli superano >3 volte i valori massimi, il dosaggio va ridotto o la terapia interrotta fino alla normalizzazione. Se superano >5 volte i valori massimi, o se si associano segni di danno epatico, la terapia va interrotta.
- Fotosensibilità ed eruzioni cutanee. Il paziente deve evitare l'esposizione e utilizzare una protezione solare. Nel caso di reazioni moderate e gravi si può ridurre il dosaggio o sospendere il trattamento.
- Angioedema/anafilassi. Si deve immediatamente interrompere il trattamento ed è controindicato l'utilizzo del farmaco.
- Capogiri, affaticamento, cefalea, vampate
- Perdita di peso, disturbi GI
- Infezioni delle vie aeree superiori e delle vie urinarie

1.7.2. Risposta agli antifibrotici nelle PF-ILD

L'IPF è sicuramente la PID in cui l'utilizzo degli antifibrotici è stato più studiato, tanto che questi farmaci sono lo standard del trattamento da diversi anni. Nonostante ciò la malattia rimane una patologia progressiva e severa, contro la quale non si dispone di farmaci in grado di arrestare il decorso ma solo di rallentarlo. Nelle altre PID non IPF, il trial INBUILD ha aperto la strada alla sperimentazione di queste molecole.

1.7.2.1. IPF

Pirfenidone

L'approvazione del pirfenidone nella IPF è avvenuta nel 2011 in Europa, a seguito dei risultati degli studi clinici CAPACITY-004 e CAPACITY-006¹⁰⁹, risultati confermati successivamente con il trial clinico ASCEND¹¹⁰.

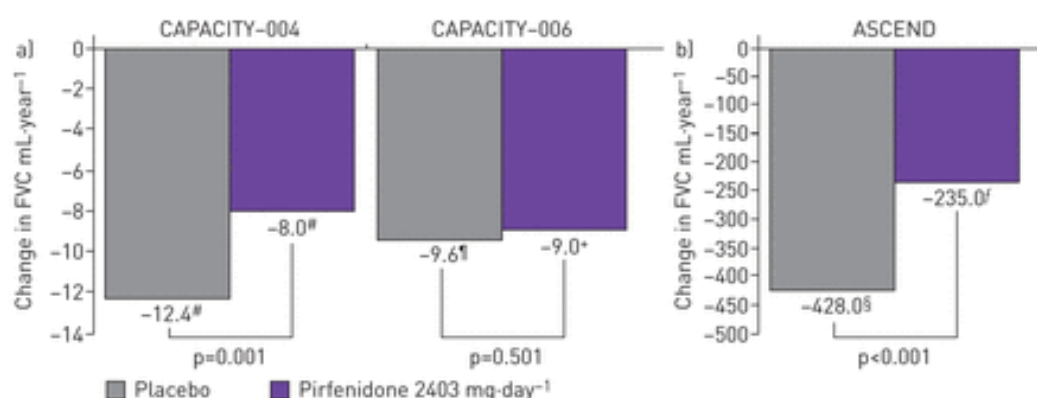


Figura 25. Modificazione della FVC in % rispetto al predetto nei due trial CAPACITY e nel trial ASCEND.

(Richeldi L. et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180074)¹¹¹

Nei due trial CAPACITY sono stati reclutati pazienti (435 nello 004 e 344 nello 006) tra i 40 e gli 80 anni con IPF, che sono stati poi randomizzati per l'uso di pirfenidone per via orale o per il placebo per un minimo di 72 settimane in 110 centri in Australia, Europa e Nord America. Nello studio 004 i pazienti erano assegnati in rapporto 2:1:2 per pirfenidone 2403 mg/die, 1197 mg/die e placebo; nello studio 006 invece con rapporto 1:1 per pirfenidone 2403 mg/die o placebo. L'endpoint primario era il cambiamento della FVC alla fine delle 72 settimane. In caso di effetti avversi come astenia, sintomi gastrointestinali, reazioni cutanee, anomalie epatiche, il dosaggio è stato aggiustato secondo le indicazioni fornite. I pazienti non hanno assunto altri farmaci per la loro patologia, ad eccezione di azatioprina, ciclofosfamide, corticosteroidi o acetilcisteina per brevi periodi in caso di esacerbazione acuta di malattia, insufficienza respiratoria acuta o progressione. I risultati del trial 004 hanno mostrato un effetto dose dipendente nel modificare la FVC alla settimana 72. Un'efficacia significativa è stata in realtà osservata anche più precocemente nel corso del monitoraggio dei pazienti. Nello studio 006 non è stata osservata nessuna differenza significativa rispetto al gruppo placebo. Tuttavia è stata osservata una efficacia nell'azione sulla FVC ad ogni controllo dei pazienti durante il primo anno. L'analisi dei dati aggregati dei due studi ha supportato l'efficacia del pirfenidone sulla FVC, sulla sopravvivenza libera da progressione, e sulla distanza al 6MWT. Il farmaco è risultato sicuro e generalmente ben tollerato; solo pochi pazienti hanno dovuto interrompere il

trattamento. La differenza nei risultati riguardanti l’FVC è dovuta a al fatto che nello studio 006 il gruppo trattato era composto in gran parte da pazienti con diagnosi recente e il gruppo placebo da pazienti con malattia ostruttiva, entrambe caratteristiche associate a un declino ridotto della FVC. Per ciò che concerne gli endpoints secondari, si è osservata una riduzione del rischio di morte e di progressione di malattia con un aumento della sopravvivenza libera da progressione del 26%, una riduzione del declino nel 6MWT del 31%, e un effetto consistente sulla mortalità (che non era però tra gli obiettivi considerati dagli studi). Il limite di questi studi è innanzitutto la scelta di reclutare solo pazienti con malattia lieve o moderata, e il mancato utilizzo di altre terapie, per cui non è noto un eventuale effetto additivo al pirfenidone¹⁰⁹.

Lo studio ASCEND è stato condotto in 127 centri in 9 paesi coinvolgendo 555 pazienti tra i 40 e gli 80 anni con diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: trattamento con pirfenidone per via orale alla dose di 2403 mg/die, o placebo per 52 settimane. Ogni trattamento concomitante è stato interrotto, tranne per quei farmaci utilizzati per altre indicazioni e se non c’è alternativa clinica. Durante lo studio i pazienti sono stati rivalutati costantemente dal punto di vista clinico e laboratoristico. Anche in questo caso l’endpoint primario è il declino della FVC. In questo studio il pirfenidone ha ridotto significativamente la progressione di malattia, come risulta dalla FVC, il 6MWT, e la sopravvivenza libera da malattia. L’effetto sulla FVC è emerso precocemente ed è aumentato durante il corso del trial, con un dimezzamento della velocità di declino a 1 anno. Questo risultato è supportato inoltre dall’effetto favorevole sul tasso di mortalità per qualsiasi causa e per IPF. Il trattamento è risultato sicuro e con un profilo di sicurezza accettabile. Lo studio ASCEND ha quindi confermato i risultati dei trial CAPACITY. Tuttavia anche in questo caso sono stati reclutati pazienti con malattia lieve o moderata, e il grado di certezza con cui si possono estendere i risultati ai soggetti con malattia più avanzata è incerto¹¹⁰.

Nintedanib

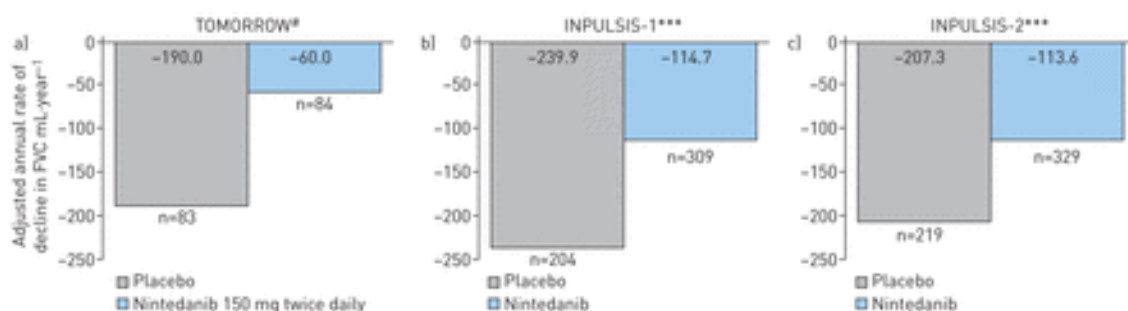


Figura 26. Modificazione della FVC in % del predetto nei trial TOMORROW e nei due trial INPULSIS. (Richeldi L. et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180074)¹¹¹

L'approvazione del Nintedanib per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica è avvenuto nel 2015 dopo i risultati dei trial TOMORROW¹¹², INPULSIS-1 e INPULSIS-2¹¹³.

Lo studio TOMORROW è uno studio di fase II randomizzato, in doppio cieco, di 12 mesi, condotto in 92 centri di 25 paesi che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di nintedanib per via orale, a quattro dosaggi, confrontato con placebo, in 432 pazienti con diagnosi di Fibrosi Polmonare Idiopatica. I pazienti che hanno completato questa prima fase hanno continuato il trattamento in cieco in una seconda fase, fino a quando l'ultimo paziente della fase 1 ha raggiunto le 52 settimane. I pazienti che hanno completato anche la fase 2 hanno potuto continuare ad utilizzare il nintedanib. I reclutati sono stati randomizzati in 5 gruppi in rapporto 1:1:1:1:1: placebo, 50mg/die, 50 mg due volte al giorno, 100 mg due volte al giorno, 150 mg due volte al giorno. Nella seconda fase i pazienti hanno continuato il trattamento di partenza, tranne il gruppo placebo che ha iniziato ad assumere 50 mg/die. Nella prima parte del trial, nel gruppo che assumeva 150 mg due volte al giorno si è osservata una riduzione del tasso di declino della FVC e minori riacacerbazioni, con un effetto che sembrerebbe mantenersi anche oltre le 52 settimane, rispetto ai gruppi controllo; si osserva anche una riduzione della mortalità. Il farmaco è risultato sicuro e ben tollerato. Il limite di questo studio è l'esclusione dei pazienti con malattia molto avanzata e la mancanza di un vero gruppo placebo, in quanto nelle fasi successive questi pazienti assumevano il farmaco, fino al dosaggio pieno alla fine del secondo periodo¹¹².

Gli studi INPULSIS sono due trial clinici randomizzati, in doppio cieco, parallelamente condotti in 205 centri in 24 stati in America, Europa, Asia e Australia. I pazienti reclutati avevano almeno 40 anni e una diagnosi di IPF nei 5 anni precedenti. Criteri aggiuntivi erano una FVC>50% del predetto, una DLCO tra il 30 e il 79% del predetto e una HRCT fatta entro l'anno precedente per valutare la diagnosi secondo i criteri riconosciuti. Sono stati esclusi pazienti in terapia con azatioprina, acetilcisteina, corticosteroidi ad alte dosi; era permesso solo l'utilizzo concomitante al massimo di 15 mg di prednisone al giorno se la dose era stabile da almeno 8 settimane. Dopo 6 mesi dall'inizio dello studio, i pazienti potevano assumere i farmaci sopra citati nel caso di peggioramento o esacerbazione acuta. I due gruppi sono stati randomizzati in rapporto 3:2 per 150 mg di nintedanib due volte al giorno o il placebo per 52 settimane, con controlli clinici e spirometrici periodici. Nel caso di eventi avversi era permesso interrompere la somministrazione o ridurre la dose a 100mg due volte al giorno, con la ripresa del normale dosaggio una volta risolta la complicanza. L'endpoint primario è il tasso di declino

della FVC; gli endpoints secondari sono il tempo intercorso tra inizio del trial e la prima esacerbazione acuta, il cambiamento dal basale del punteggio ottenuto al St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), il cambiamento assoluto della FVC rispetto al basale, la mortalità per ogni causa e per cause respiratorie. In entrambi i trial INPULSIS, il nintedanib ha ridotto significativamente il tasso di declino della FVC nelle 52 settimane, oltre ad aver ridotto la differenza assoluta tra il valore basale e quello al termine dello studio. Una piccola parte dei pazienti in trattamento ha mostrato una riduzione assoluta della FVC superiore al 5%. Il farmaco non ha mostrato effetti significativi sul momento di comparsa della prima esacerbazione acuta o sul risultato del SGRQ. Questo dato non è stato spiegato da differenze significative nei due gruppi. Il più frequente effetto collaterale riportato è stato la diarrea, ma solo nel 5% dei casi abbastanza severa da interrompere il trattamento. Questo mostra che il dosaggio utilizzato, pur non annullando gli effetti collaterali, non si associa a una loro eccessiva severità. Nel gruppo trattato si è osservata una maggiore incidenza di infarto del miocardio, dato che deve essere studiato e approfondito in studi più ampi. In conclusione, i dati dei trial INPULSIS mostrano che nei pazienti con IPF il nintedanib riduce il declino della FVC rallentando la progressione di malattia, con un profilo di sicurezza assolutamente positivo¹¹³.

1.7.2.2. PF-ILD non IPF

Sulla base delle somiglianze a livello clinico e fisiopatologico delle diverse PF-ILD, si è ipotizzato che i farmaci antifibrotici possano avere un ruolo anche in queste. È stato quindi progettato ed eseguito uno studio, il cosiddetto INBUILD trial^{114,115}. Questo è un trial randomizzato in doppio cieco, condotto in 153 centri in 15 paesi. I pazienti arruolabili sono adulti (>18 anni) con una diagnosi di PID con un fenotipo progressivo, con esclusione della IPF, che colpisce > 10% del polmone (dato rilevato alla HRCT). I pazienti devono presentare almeno uno dei criteri di progressione nei 24 mesi precedenti, nonostante il trattamento con altri farmaci non antifibrotici: un declino della FVC di almeno il 10% del predetto, un declino della FVC tra 5 e 10% con peggioramento dei sintomi respiratori o un aumento della fibrosi all'imaging, o un peggioramento dei sintomi con una estensione della fibrosi. Ai fini del reclutamento i pazienti devono presentare una FVC di almeno il 45% del predetto e una DLCO tra il 30 e l'80% del predetto. Sono esclusi i pazienti trattati con altri farmaci, ad eccezione dei corticosteroidi fino a un massimo di 20 mg al giorno, e ad eccezione dei pazienti che ne hanno necessità per il peggioramento del quadro clinico, ad esempio della connettivite. I pazienti sono randomizzati in rapporto 1:1 tra nintedanib 150mg due volte al giorno e placebo, con

stratificazione 2:1 dei pazienti in base al pattern imaging (UIP o altri), dato che diversi studi suggeriscono che la progressione sia più rapida nei pazienti con pattern UIP. Lo studio si divide in due parti: parte A, di 52 settimane con monitoraggio periodico, e parte B in cui il paziente dopo le 52 settimane ha continuato a ricevere nintedanib o placebo finché tutti i pazienti hanno completato la parte A. Nel caso di eventi avversi si è interrotta la somministrazione o ridotta la dose a 100mg due volte al giorno. L'endpoint primario era il tasso di declino annuale della FVC; i principali endpoints secondari erano il cambiamento assoluto rispetto al basale e lo score ottenuto dal questionario "King's Brief Interstitial Lung Disease" (K-BILD), il momento della prima esacerbazione acuta di malattia o la mortalità durante lo studio o la sopravvivenza dopo il termine. I pazienti in trattamento con nintedanib hanno mostrato un rallentamento nella progressione della malattia in base alla FVC, anche in presenza di un pattern UIP, sia in termini assoluti che relativi. Il miglioramento della qualità di vita misurato con il questionario K-BILD è stato limitato nei due gruppi. Quanto alla sicurezza, i dati sono simili a quelli riscontrati nel trattamento della IPF con nintedanib: nel gruppo trattato rispetto al placebo l'incidenza di diarrea e aumento degli enzimi epatici è stato maggiore, e alcuni pazienti hanno dovuto interrompere il trattamento. Prima ancora di dare informazioni sulla possibilità di trattare con nintedanib le PF-ILD non IPF, lo studio ha fornito evidenze sulla patogenesi di queste patologie: il tasso di declino annuale della FVC nei pazienti trattati con pattern UIP è risultato simile a quello dei pazienti con IPF (-187,8 ml/anno e -211,1 ml/anno rispettivamente), mentre nei pazienti con pattern diverso l'efficacia del farmaco è stata minore (-154,2 ml/anno). Questo risultato supporta l'ipotesi che le PID progressive, a prescindere dalla diagnosi clinica, sottendono meccanismi patologici comuni. Lo studio quindi conferma l'efficacia del nintedanib nel rallentare la malattia, anche se questo risultato "funzionale" non è accompagnato da significativi cambiamenti della qualità di vita, nonostante il farmaco sia associato a diarrea, nausea e vomito¹¹⁴. Lo studio non ha riscontrato differenze significative nei risultati tra i diversi sottotipi di PF-ILD, per cui ha aperto la strada a successive ricerche più specifiche nei singoli casi¹¹⁵.

Si è ipotizzato che risultati simili si possano ottenere anche trattando i pazienti con diverse PF-ILD non IPF con pirfenidone. A questo proposito è iniziato lo studio clinico di fase II RELIEF su pazienti con CTD-ILD, HP, asbestosi, e NSIP idiopatica. Si tratta di uno studio prospettico randomizzato con rapporto 1:1 tra gruppo trattato e placebo, in pazienti affetti dalle forme progressive precedentemente citate. I pazienti hanno un'età compresa tra 18 e 80 anni con una diagnosi fatta almeno 9 mesi prima dell'arruolamento secondo i criteri diagnostici stabiliti, con almeno tre misurazioni nei 24 mesi precedenti che mostrano un declino della FVC di almeno il

5% in un anno. I pazienti arruolati non possono assumere altri farmaci se non strettamente indispensabili, tranne in caso di riesacerbazione della malattia sottostante o di esacerbazione della malattia polmonare. L'endpoint primario è la modificazione percentuale della FVC dopo 48 settimane; i secondari sono il tempo trascorso fino alla comparsa di peggioramento (aggravamento dei sintomi, morte, ospedalizzazione per cause respiratorie, trapianto), la sopravvivenza libera da progressione, modificazioni della DLCO e della saturazione durante 6MWT, cambiamento dei punteggi dei test autosomministrati di valutazione dei sintomi, mortalità, sicurezza del farmaco. Non stono stati pubblicati risultati, per cui non esistono ancora dati a riguardo¹¹⁶.

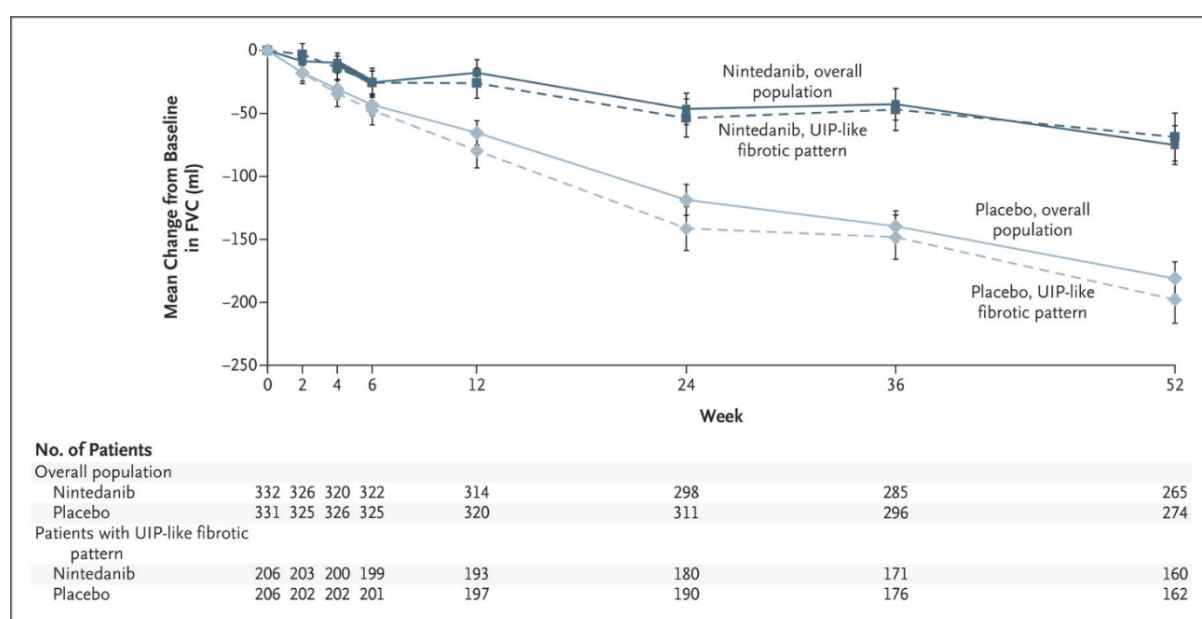


Figura 27. Modificazioni osservate della FVC durante le 52 settimane in tutta la popolazione e nei pazienti con pattern UIP nel gruppo nintedanib vs placebo. (Flaherty K.R. et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019 Oct 31;381(18):1718-1727)¹¹⁴.

1.7.2.2.1. NSIP e IIP non classificabile

Non esistono attualmente studi condotti per valutare l'uso del nintedanib esclusivamente in pazienti con NSIP idiopatica e IIP non classificabile, per cui si considerano i risultati dello studio INBUILD, che non ha evidenziato differenze significative nei risultati ottenuti nei singoli tipi specifici delle PID presenti nei pazienti arruolati. Saranno necessari ulteriori studi più specificamente orientati a queste due forme idiopatiche¹¹⁴. Il pirfenidone non è stato studiato nella NSIP ma recentemente sono stati pubblicati i risultati di un trial nella IIP non classificabile¹¹⁷. Si tratta di uno studio di fase II multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, condotto in 70 centri in diversi paesi su pazienti tra i 18 e gli 85 anni con una PID inclassificabile

a fenotipo progressivo. La randomizzazione è avvenuta con rapporto 1:1 tra 2403 mg di pirfenidone al giorno e placebo. Nei due gruppi i pazienti erano stratificati in base all'uso concomitante di micofenolato. L'endpoint primario era il cambiamento della FVC, della DLCO, della distanza al 6MWT, e nei punteggi di diversi questionari sui sintomi; gli endpoint secondari erano la frequenza di ricoveri per cause respiratorie e per tutte le cause, di esacerbazioni acute, e la sopravvivenza libera da progressione. Nonostante il metodo statistico utilizzato non abbia permesso di studiare correttamente l'endpoint primario, l'analisi degli endpoints secondari ha suggerito che i pazienti con una PID non classificabile progressiva possano beneficiare del trattamento con pirfenidone, che ha un profilo di sicurezza accettabile. Questi risultati supportano ulteriori trial per questa categoria di pazienti¹¹⁷.

1.7.2.2.2. PID associate a connettiviti

PID associata a Sclerosi sistemica

Nell'ambito della SSc-ILD, oltre ai dati rilevati nel trial INBUILD, due sono gli studi eseguiti con l'obiettivo di studiare il ruolo degli antifibrotici in questa specifica patologia: il trial LOTUSS¹¹⁸ per il pirfenidone, e il trial SENSIS¹¹⁹ per il nintedanib.

Lo studio LOTUSS è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, open-label, di fase II. Ha coinvolto pazienti tra i 18 e i 75 anni con una diagnosi di SSc fatta meno di 7 anni prima e confermata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology e di PID confermata con HRCT entro 2 anni dall'inizio dello studio. I pazienti reclutati avevano una FVC>50% del predetto, una DLCO>40%, assenza di ipertensione polmonare clinicamente significativa, di coinvolgimento cardiaco ed epatico, e di reflusso gastroesofageo moderato o severo. Era permesso il trattamento con ciclofosfamide o micofenolato solo se la dose ricevuta era stabile da almeno tre mesi prima dell'inizio del trial. I pazienti arruolati hanno ricevuto pirfenidone a una dose di partenza di 801 mg/die titolato fino a una dose di mantenimento di 2402 mg/die, con una randomizzazione in rapporto 1:1 tra un gruppo con titolazione a 2 settimane (lo standard della IPF) e un gruppo a 4 settimane. Gli endpoints dello studio sono la valutazione della sicurezza quanto a eventi avversi e la variazione dei risultati dei test funzionali (FVC, DLCO) e dei punteggi ai questionari di autovalutazione dei sintomi. I risultati del trial LOTUSS suggeriscono che il pirfenidone abbia un accettabile profilo di sicurezza nei pazienti con SSc-ILD. Gli eventi avversi riportati sono comparabili a quelli dei trial svolti nel contesto della IPF: i più comuni comprendono cefalea e astenia (44,4% e 36,5% rispettivamente) che

non hanno però determinato una interruzione del trattamento. Gli effetti avversi noti del farmaco sul tratto GI, sulla cute e sul fegato erano quelli su cui si è maggiormente concentrata l'attenzione dato che questi organi sono colpiti anche dalla malattia autoimmune stessa. Il tratto GI è risultato spesso coinvolto, come prevedibile, ma i pazienti con un severo coinvolgimento dovuto alla SSc non erano stati arruolati; i sintomi riferibili al tratto GI si sono poi stabilizzati nel tempo, anche se i questionari di valutazione non erano somministrati frequentemente. Lo studio ha mostrato anche notevoli vantaggi nell'associare pirfenidone al micofenolato, con meno eventi avversi, maggiore miglioramento della dispnea (anche se il dato potrebbe essere influenzato dalla scarsa numerosità del sottogruppo), basso tasso di infezioni. Nonostante i risultati dello studio, esso non aveva una durata sufficiente e un numero adeguato di pazienti per valutare correttamente l'efficacia del farmaco¹¹⁸.

Lo studio SENSIS è un trial randomizzato, in doppio cieco, condotto in 32 paesi con 576 pazienti di almeno 18 anni con diagnosi di sclerosi sistemica secondo i criteri ufficiali, di durata <7 anni; la SSc-ILD era identificata con HRCT (fatta al massimo 12 mesi prima dell'arruolamento) che identificava una fibrosi di almeno il 10% dei polmoni. La FVC doveva essere >40% del predetto e la DLCO tra il 30 e l'89%. Erano ammesse terapie con methotrexate o micofenolato o prednisone fino a 10 mg/die se la dose era stabile da almeno 6 mesi. Terapie aggiuntive erano permesse nel caso di peggioramento significativo della malattia. Erano esclusi pazienti con ipertensione polmonare clinicamente significativa e scompenso cardiaco destro. La randomizzazione è avvenuta con un rapporto 1:1 tra il gruppo trattato con 150 mg due volte al giorno di nintedanib e il gruppo placebo (con una stratificazione secondo i titoli anticorpali, dato che essi sono stati associati a diversi tassi di declino della FVC). L'endpoint primario era il declino assoluto della FVC; i secondari erano i punteggi ottenuti al St. George's Respiratory Questionnaire, il tasso annuale di declino della FVC, il declino assoluto della DLCO, il grado di dispnea, la mortalità e indicatori specifici dell'attività della malattia autoimmune. I risultati mostrano che il tasso di declino annuale della FVC era ridotto nei pazienti in trattamento con nintedanib rispetto al placebo (44%), anche se la riduzione è inferiore quantitativamente rispetto alla IPF (-93,3 ml rispetto ai -223,5 ml del trial INPULSIS). Data la numerosità del campione, i risultati sono rilevanti per la maggior parte dei pazienti affetti da SSc-ILD, tranne quelli affetti da ipertensione polmonare severa, esclusi dal trial. Il farmaco non ha avuto alcun effetto sulla fibrosi cutanea, quindi non può essere considerato efficace nella malattia nel complesso. Il profilo di sicurezza è sovrapponibile alle osservazioni del trial INPULSIS, anche se gli effetti collaterali gastrointestinali sono stati più comuni, come prevedibile data la patologia di base. Nonostante ciò meno pazienti hanno abbandonato il trial rispetto all'INPULSIS. Un altro

risultato positivo è stata l'assenza di differenze significative nei trattati rispetto al placebo per quanto concerne le ulcere digitali, pur avendo il nintedanib degli effetti negativi sulla guarigione delle ferite¹¹⁹. Grazie a questo studio rivoluzionario, il nintedanib è stato approvato nei primi mesi del 2020 anche nel trattamento della SSc-ILD.

PID associata ad artrite reumatoide

Per la RA-ILD attualmente sono validi i risultati del trial INBUILD per il nintedanib, mentre per quanto riguarda il pirfenidone è in corso il trial TRAIL-1, con conclusione prevista nel 2021.

1.7.2.2.3. PID da esposizione professionale e ambientale

Non ci sono attualmente trial clinici che valutino l'efficacia di pirfenidone e nintedanib nel rallentare la progressione di malattia; ad oggi l'allontanamento dall'agente causale resta l'unico presidio disponibile.

1.7.2.2.4. Polmonite da ipersensibilità

Per ciò che concerne il nintedanib valgono i risultati dello studio INBUILD, in assenza di trial esclusivamente orientati a questa patologia. Per quanto riguarda il pirfenidone, oltre al RELIEF di cui non esistono pubblicazioni, sono stati pubblicati diversi studi di piccole dimensioni, tutti limitati però dalla mancata applicazione di criteri diagnostici standard, con la possibilità di aver incluso altre forme di PID progressive che hanno influenzato i risultati. È in corso attualmente uno studio al National Jewish Health su 40 pazienti che riceveranno pirfenidone (2403 mg/die) o placebo per 52 settimane. L'endpoint primario è il cambiamento rispetto al basale della FVC al termine delle 52 settimane; quello secondario è la sopravvivenza libera da progressione. Lo studio terminerà a luglio 2020¹²⁰.

1.7.2.2.5. Sarcoidosi

Per l'uso del nintedanib della sarcoidosi si fa riferimento al trial INBUILD, in assenza di studi più specifici, che ha permesso l'approvazione all'uso del farmaco in questa patologia da parte della FDA. Per quanto riguarda il pirfenidone non sono stati ancora pubblicati i risultati tra diversi trial iniziati.

CAPITOLO 2

Scopo dello studio

La letteratura, come descritto nei capitoli precedenti, mostra risultati contrastanti quanto alla epidemiologia delle forme progressive, essendo queste un fenotipo identificato in epoca relativamente recente e la cui definizione clinico-funzionale è stata standardizzata solo da poco. La definizione accettata di progressione e utilizzata in questo studio è di una riduzione della $FVC \geq 10\%$ in 2 anni o una riduzione della FVC tra il 5 e il 10% del predetto con declino della $DLCO > 15\%$ in 2 anni. L'importanza di conoscere l'epidemiologia del fenotipo progressivo è legata all'impatto che esso ha sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita dei pazienti, e diventa ancora più emergente negli ultimi anni, visto lo sviluppo dei farmaci antifibrotici, pirfenidone e nintedanib, e la recente pubblicazione di trial clinici che ne consentirebbero l'applicazione anche in alcune PF-ILD non IPF.

Approfondire la conoscenza del fenotipo progressivo è altresì fondamentale per valutare il rischio individuale di progressione al momento della diagnosi di PID, e quindi per agire tempestivamente nel singolo paziente stabilendo i cut off temporali più adatti al follow up e identificando il momento di esordio della progressione per introdurre eventualmente la terapia antifibrotica.

Ogni specifico sottotipo di PF-ILD presenta caratteristiche peculiari quanto alla prevalenza, incidenza, caratteristiche cliniche, rapidità di insorgenza e progressione, impatto sull'outcome, fattori favorenti; tuttavia si possono riconoscere delle somiglianze tra le varie forme, in particolare per quanto riguarda patogenesi e fattori scatenanti: l'identificazione di queste similitudini e il loro impatto sulla malattia e la prognosi è importante sia per stratificare i pazienti già al momento della diagnosi, sia per valutare la possibilità di un approccio non tanto basato sulla specifica PID, ma su specifiche caratteristiche anamnestiche, cliniche, funzionali, radiologiche, istopatologiche.

L'endpoint primario dello studio è valutare la prevalenza della diagnosi di PF-ILD in una coorte di pazienti affetti da PID di varia natura, mentre gli endpoints secondari consistono nel valutare se specifiche caratteristiche del paziente siano associate a un diverso rischio di progressione, permettendo una valutazione prognostica degli affetti da PID.

CAPITOLO 3

Materiali e metodi

3.1. Disegno dello studio

Si tratta di uno studio monocentrico, condotto tra i pazienti afferenti agli ambulatori della SOD di Pneumologia dell'azienda ospedaliero universitaria "Ospedali riuniti di Ancona", retrospettivo e osservazionale, quindi svolto valutando a posteriori le caratteristiche dei pazienti e la possibile associazione tra alcuni dati clinici e la comparsa del fenotipo progressivo.

3.2. Selezione dei pazienti

Sono stati reclutati pazienti con PID fibrosante con nuova o pregressa diagnosi, che si sono presentati alla SOD di Pneumologia tra il 07/12/16 e il 02/01/18, in modo da avere un follow up di durata di due anni.

3.3. Procedure

Dopo aver revisionato i dati clinici, i risultati dei test funzionali e le immagini radiologiche dei diversi pazienti con PID fibrosante, è stato creato un database contenente:

- Dati anagrafici: codice alfanumerico, sesso (0=maschio, 1=femmina), data di nascita, stato (0=vivo, 1=morto) con eventuale data di morte e sopravvivenza in mesi.
- Informazioni anamnestiche: fumatore, data di presentazione, informazioni alla presentazione (0= nuovo caso, 1=diagnosi nota).
- Informazioni sulla malattia: diagnosi prima della presentazione (0=non nota, 1=IPF, 2=i-NSIP, 3=RA-ILD, 4=SSc-ILD, 5=PID non classificabile, 6=HP, 7=Sarcoidosi), terapia (0=nessun trattamento, 1=antifibrotici, 2=immunosoppressori, 4=steroidi), comportamento della malattia prima della presentazione (0=stabile, 1=progressione), esito della diagnosi multidisciplinare fatta al momento della presentazione (0=non nota, 1=IPF, 2=i-NSIP, 3=RA-ILD, 4=SSc-ILD, 5=PID non classificabile, 6=HP, 7=Sarcoidosi).
- Risultati delle indagini: FEV1, FVC, DLCO assoluti e % rispetto al predetto, biopsia chirurgica o criobiopsia, pattern alla biopsia, pattern CT (1=UIP certo, 2=UIP probabile, 3= UIP non consistente), risultati del BAL.

- Follow up: informazioni cliniche dopo 12 e 24 mesi dalla presentazione, modificazioni del trattamento (0=no, 1=da immunosoppressori ad antifibrotici), modificazioni dei dati spirometrici a 12 e 24 mesi dalla presentazione.
- Comorbidità (0=no, 1=sì): MRGE (ed eventuale trattamento), carcinoma polmonare, malattia ischemica, embolia polmonare, depressione.

Una volta costituito il database, composto da 44 pazienti, sono stati esclusi i pazienti con prove di funzionalità respiratoria a 24 mesi non disponibili:

- 4 pazienti con test a 24 mesi non disponibili
- 3 pazienti deceduti prima del termine del follow up

La prima parte dell'analisi è stata realizzata di conseguenza nella restante coorte composta da 37 pazienti. La seconda parte, che comprende lo studio del rapporto tra le diverse variabili e la mortalità a 2 anni dalla diagnosi, è stata eseguita sulla popolazione totale di 44 pazienti.

CAPITOLO 4

Risultati

4.1. Caratteristiche del campione

La coorte di 37 pazienti è composta da 24 (65%) pazienti di sesso maschile e 13 (35%) pazienti di sesso femminile; al momento della diagnosi l'età media è pari a 70,15 anni, la mediana pari a 72 anni, con un'età minima di 46 anni e massima di 84 anni.

I fumatori sono in numero di 22 (59%), i non fumatori in numero di 10 (27%), mentre di 5 pazienti (14%) non è nota questa informazione. Quanto alla diagnosi al momento della presentazione (risultato di un approccio multidisciplinare), 20 pazienti (54%) erano affetti da fibrosi polmonare idiopatica, 3 pazienti (8%) erano affetti da NSIP idiopatica, 0 pazienti da PID associata ad artrite reumatoide, 1 paziente (3%) da PID associata a sclerosi sistemica, 5 pazienti (13%) da PID non classificabile, 7 pazienti (19%) da polmonite da ipersensibilità cronica, 0 pazienti da sarcoidosi, 1 paziente (3%) da PID associata a polimiosite.

Applicando la definizione di progressione (definita da un declino relativo > del 10% del FVC% in 2 anni o da un declino relativo del FVC% compreso tra 5 e 10% con declino relativo della DLCO > del 15% in 2 anni), si riscontra nella popolazione che:

- 13 pz avevano un declino della FVC% rispetto al predetto > del 10% in 2 anni
- 2 pz avevano un declino della FVC% rispetto al predetto compreso tra il 5 e il 10% in 2 anni
- 22 pz avevano un declino della FVC% rispetto al predetto < al 5% in 2 anni

Nel sottogruppo di pazienti (n=2) con un declino della FVC tra il 5 e il 10% del predetto in due anni si è valutata la DLCO, seconda variabile che definisce la progressione, ma si è osservato in entrambi un declino <15% in due anni. Pertanto, sulla base della definizione precedentemente citata, valutando i test funzionali si ottengono due coorti:

- Coorte progressiva (P) costituita da 13 pazienti (35%)
- Coorte non progressiva (NP) costituita da 24 pazienti (65%)

Caratteristiche della popolazione campionaria totale (N=37, 100%)	
Sesso	
• maschile	24 (65,00%)
• femminile	13 (35,00%)
Età media	70,15
Età mediana	72
Età minima e massima	46; 84
Caratteristiche del sottogruppo P (N=13, 100%)	
Sesso	
• maschile	7 (53,85%)
• femminile	6 (46,15%)
Età media	68,75
Età mediana	71,5
Età minima e massima	46; 83
Caratteristiche del sottogruppo NP (N=24, 100%)	
Sesso	
• maschile	17 (70,00%)
• femminile	7 (30,00%)
Età media	70,91
Età mediana	72,5
Età minima e massima	50; 84

Tabella 10. Caratteristiche anagrafiche della popolazione campionaria totale e dei due sottogruppi P e NP.

4.2. Valutazione degli outcomes

L'outcome primario è la valutazione della prevalenza di PF-ILD nella popolazione campionaria e nei singoli sottotipi di PID. Dopo aver suddiviso la popolazione nelle due coorti P e NP, sono stati campionati i singoli sottogruppi di malattia. Si è osservato che:

- IPF (n=20, 100%), di cui: n=6 P (30%), n=14 NP (70%)
- i-NSIP (n=3, 100%), di cui n=3 NP (100%)
- RA-ILD (n=0)
- SSc-ILD (n=1, 100%), di cui n=1 P (100%)
- Unclassifiable-ILD (n=5, 100%), di cui: n=3 P (60%), n=2 NP (40%)
- CHP (n=7, 100%), di cui n=2 P (28,6%), n=5 NP (71,4%)
- Sarcoidosi (n=0)
- ILD in PM (n=1, 100%), di cui n=1 P (100%)

In seguito si è studiato se alcune variabili secondarie possano essere eventualmente associate allo sviluppo di un fenotipo progressivo: età alla diagnosi, fumo, PFR basale (FVC, FEV1, DLCO), Composite Physiologic Index basale ($CPI = 91.0 - (0.65 \times DLCO\%pred) - (0.53 \times FVC\%pred) + (0.34 \times FEV1\%pred)$), GAP (gender age physiology score), il declino PFR nel primo anno.

L'età media alla diagnosi nella popolazione campionaria totale è risultata di 70,15 anni $\pm$ 9,06, con un'età minima di 46 anni e massima di 84; nel sottogruppo progressivo di 68,75 $\pm$ 10,01 (range 46-83); nel sottogruppo non progressivo di 70,91 $\pm$ 8,64 (range 50-84). Di 1 paziente nel gruppo P e 2 nel gruppo NP non era noto il dato anamnestico. Il T-test P vs NP non risulta significativo ($p=0.515$).

	N	media	Sd	p50	min	Max
NP	22	70,91	8,64	72,5	50	84
P	12	68,75	10,01	71,5	46	83
Totale	34	70,15	9,06	72,0	46	84

Tabella 11. Dati sull'età al momento della diagnosi nella popolazione campionaria totale e nei sottogruppi P e NP.

Per quanto riguarda il fumo di 2 pazienti nella coorte P e di 3 nella coorte NP non si conosceva il dato. Nei restanti, la proporzione di esposti è del 18% nella coorte P e del 33% nella coorte NP. Il test chi-quadro mostra una differenza non significativa tra P e NP ($p=0.3652$).

Quanto ai test funzionali al momento della diagnosi, sono stati considerati la FVC% del predetto, il FEV1% del predetto e la DLCO% del predetto. La FVC%pred media è di $81,32 \pm 17,63$ (range 48-122) nella popolazione campionaria totale, $68,15 \pm 14,81$ (range 48-95) nel sottogruppo progressivo e $88,46 \pm 14,86$ (range 57-122) nel sottogruppo non progressivo. Il T-test P vs NP è risultato significativo ($p=0.0003$).

	N	media	Errore standard	Sd	p50	min	Max
NP	24	88,46	3,033	14,86	87,5	57	122
P	13	68,15	4,107	14,81	67	48	95
Totale	37	81,32	2,90	17,63	83	48	122

Tabella 12. Dati sulla FVC%pred al tempo zero nella popolazione campionaria totale e nei sottogruppi P e NP.

Il FEV1% del predetto (escluso 1 caso nella coorte P di cui non era conosciuto il dato) è in media di $84,96 \pm 20,09$ (range 50-123), di $73,08 \pm 20,75$ (range 50-119) nel sottogruppo progressivo, di $90,5 \pm 17,41$ (range 53-123) nel sottogruppo non progressivo. Il T-test P vs NP è risultato significativo per $p<0.05$ ($p=0.01280$).

	N	media	Errore standard	Sd	p50	min	Max
NP	24	90,50	3,553	17,41	91	53	123
P	12	73,08	5,990	20,75	68	50	119
Totale	36	84,69	3,335	20,09	84,5	50	123

Tabella 13. Dati sul FEV1%pred nella popolazione campionaria totale e nei sottogruppi P e NP.

La DLCO% del predetto media è di $49,46 \pm 15,22$ (range 20-84) nella popolazione campionaria totale, $40,69 \pm 15,18$ (range 20-78) nella coorte progressiva, $54,21 \pm 13,24$ nella coorte non progressiva. Il T-test P vs NP è risultato significativo ($p=0.0079$).

	N	media	Errore standard	Sd	p50	min	Max
NP	24	54,21	2,703	13,24	57,5	31	84
P	13	40,69	4,211	15,18	39	20	78
Totale	37	49,46	2,502	15,22	50	20	84

Tabella 14. Dati sulla DLCO%pred nella popolazione campionaria totale e nei sottogruppi P e NP.

Il CPI (composite physiologic index) è un modello di predizione della progressione usato nella IPF. In questo studio è stato applicato anche alle altre PID per valutarne l'accuratezza. Il CPI medio al momento della diagnosi è risultato di $51,35 \pm 12,13$ nella coorte P e di $39,65 \pm 9,84$ nella coorte NP. Il T-test P vs NP è risultato significativo ($p=0.003$).

	N	media	Errore standard	Sd	p50	min	Max
NP	24	39,65	2,009	9,84	38,23	19,04	58,66
P	13	51,35	3,366	12,13	50,84	28,55	66,4

Tabella 15. Dati sul CPI nei sottogruppi P e NP.

Un altro modello predittivo di progressione usato nella IPF e qui studiato è il GAP (gender age physiology)^{[121][122][123]}. Esso valuta sesso, età, FVC%pred e DLCO%pred assegnando un punteggio ai risultati. Dalla somma di tali punteggi si ottiene uno score che correla con il rischio di progressione e mortalità:

- Sesso: M: +1; F: 0
- Età: ≤ 60 anni: 0; 61-65 anni: +1; > 65 anni: +2
- FVC%pred: $> 75\%$: 0; 50-75%: +1; $< 50\%$ +2
- DLCO%pred: $> 55\%$: 0; 36-55% +1; $\leq 35\%$ +2; se incapace di eseguire: +3

Punti	Stadio	Mortalità		
		1-anno	2-anni	3-anni
0-3	I	5.6%	10.9%	16.3%
4-5	II	16.2%	29.9%	42.1%
6-8	III	39.2%	62.1%	76.8%

Tabella 16. Calcolo del GAP score.

In questo studio, la media del GAP è di $4,3077 \pm 1,1377$ (range 2-7) nella coorte progressiva, e di $3,125 \pm 1,0759$ (range 1-5) nella coorte non progressiva. Il T-test P vs NP è risultato significativo ($p=0.00656$).

	N	media	Errore standard	Sd	Varianza campionaria	p50	Moda	min	Max
NP	24	3,1250	0,2196	1,0759	1,1576	3	4	1	5
P	13	4,3077	0,3820	1,1377	1,8974	4	5	2	7

Tabella 17. Dati sul GAP score nelle sottopopolazioni P e NP.

È stata oggetto di studio anche l'eventuale correlazione tra progressione e declino relativo del FVC, FEV1 e DLCO nel primo anno rispetto al baseline. Per quanto riguarda il declino relativo della FVC ($FVC\%pred1 - FVC\%pred0 / FVC\%pred0 * 100$) si è osservato un valore medio di $0,2754 \pm 10,1670$ nella popolazione campionaria totale (range -18,3763-20,8333), di $-6,8017 \pm 10,0264$ nella coorte progressiva (range -18,3763-16,6667), di $4,1089 \pm 8,1056$ nella coorte non progressiva (range -9,21105-20,8333). L'analisi della varianza (test ANOVA) ad un fattore mostra un confronto P vs NP significativo ($p=0.001$).

	N	media	Sd	p50	min	Max
NP	24	4,1089	8,1056	1,8319	-9,2105	20,8333
P	13	-6,8017	10,0264	-12,1212	-18,3763	16,6667
Totale	37	0,2754	10,1670	0	-18,3763	20,8333

Tabella 18. Dati sul declino relativo della FVC nel primo anno nella popolazione totale e nelle coorti P e NP.

Il declino relativo del FEV1 rispetto al basale ($fev1pred1 - fev1pred0 / fev1pred0 * 100$) medio è di $0,0896 \pm 9,6139$ (range -18-21,6495) nella popolazione campionaria totale, di $-6,0545 \pm 10,1194$ (range -18-16,0714) nella coorte progressiva, di $3,1617 \pm 7,8823$ (range -7,3171-21,6495) nella coorte non progressiva. Manca 1 paziente della coorte P in quanto il dato non era disponibile. L'analisi della varianza (test ANOVA) ad un fattore mostra un confronto P vs NP significativo ($p=0,005$).

	N	media	Sd	p50	min	Max
NP	24	3,1617	7,8823	2,1864	-7,3171	21,6495
P	12	-6,0545	10,1194	-7,2218	-18	16,0714
Totale	36	0,0896	9,6139	0,4132	-18	21,6495

Tabella 19. Dati sul declino relativo del FEV1 nel primo anno nella popolazione totale e nelle coorti P e NP.

La media del declino relativo della DLCO rispetto al basale ($\text{dlcopred1-dlcopred0}/\text{dlcopred0} \times 100$) è pari a $-6,0248 \pm 18,1118$ (range -54,2857-35,7143) nel campione totale, a $-12,3921 \pm 23,4281$ (range -54,2857-35,7143) nella popolazione progressiva, a $-2,8533 \pm 13,9183$ (range -26,1905-19,3548) nella popolazione non progressiva. L'analisi della varianza (test ANOVA) ad un fattore di confronto P vs NP è risultata non significativa ($p=0,128$).

	N	media	Sd	p50	min	Max
NP	24	-2,8533	13,9183	-1,6539	-26,1905	19,3548
P	13	-12,3921	23,4281	-10,2564	-54,2857	35,7143
Totale	37	-6,0248	18,1118	-2,7027	-54,2857	35,7143

Tabella 20. Dati sul declino relativo della DLCO nel primo anno nella popolazione totale e nelle coorti P e NP.

Sono state poi valutate le diverse variabili in relazione alla mortalità a due anni. Analizzando i dati, il numero di pazienti deceduti entro due anni dalla diagnosi è pari a 6 ($n=6$, coorte D), mentre il numero dei sopravvissuti è pari a 38 ($n=38$, coorte A). La coorte D quindi rappresenta il 14% del totale, con una sopravvivenza media di $18,24 \pm 5,59$ mesi dalla data di presentazione.

Per quanto riguarda la variabile età alla diagnosi, esclusi 3 pazienti dalla coorte A per mancanza del dato, la media è di $69,317 \pm 9,694$ anni (range 46-84) nel campione totale, di $68,657 \pm 9,591$ anni (range 46-84) nella coorte dei sopravvissuti, e di $73,167 \pm 10,256$ anni (range 54-83) nella coorte dei deceduti a due anni. Il T-test D vs A è risultato non significativo ($p=0,298$).

	N	media	Sd	p50	min	Max
A	35	68,657	9,591	71	46	84
D	6	73,167	10,265	75,5	54	83
Totale	41	69,317	9,694	71	46	84

Tabella 21. Dati sull'età alla diagnosi nella popolazione totale e nelle coorti A e D.

La variabile fumo è stata osservata in 3 pazienti della coorte D e in 23 pazienti della coorte A (da cui sono stati esclusi 7 pazienti per la mancata conoscenza del dato). La prevalenza dell'esposizione al fumo nella popolazione D è pari al 50%, contro il 28,13% della popolazione A. Il test chi-quadro è risultato non significativo ($p=0,29$).

Anche per questo outcome sono stati valutati i parametri funzionali FVC, FEV1, DLCO basali. La FVC% del predetto media è risultata di $81,233 \pm 16,79$ nella popolazione campionaria totale, di $82,378 \pm 16,808$ (range 49-122) nella coorte A (con 1 paziente di cui non si conosceva il dato), di $74,1667 \pm 16,253$ (range 48-91) nella coorte D. il T-test è risultato non significativo ($p=0,27$).

	N	media	Errore standard	Sd	p50	min	Max
A	37	82,378	2,763	16,808	83	49	122
D	6	74,1667	6,6635	16,253	74	48	91
Totale	43	81,233	2,560	16,79	83	48	122

Tabella 22. Dati sulla FVC%*pred* nella popolazione campionaria totale e nei sottogruppi A e D.

Escludendo 2 pazienti del gruppo A di cui non è noto il dato, il FEV1% del predetto è in media pari a $83,929 \pm 19,135$ nel campione totale (range 50-123), a $84,528 \pm 19,484$ nella coorte dei sopravvissuti (range 50-123), e pari a $80,333 \pm 18,085$ nella coorte dei deceduti (range 56-105). Il T-test D vs A non è significativo ($p=0.625$).

	N	media	Errore standard	Sd	p50	min	Max
A	36	84,528	3,2473	19,484	84,5	50	123
D	6	80,333	7,383	18,085	76,5	56	105
Totale	42	83,929	2,953	19,135	83,5	50	123

Tabella 23. Dati sul FEV1%*pred* nella popolazione campionaria totale e nei sottogruppi A e D.

La DLCO% media rispetto al predetto risulta pari a $49,523 \pm 14,863$ nella popolazione campionaria totale (range 20-84), a $51,105 \pm 14,634$ nella sottopopolazione dei sopravvissuti (range 20-84), e pari a $39,5 \pm 13,248$ nella sottopopolazione dei deceduti (range 22-57). Il T-test D vs A risulta non significativo ($p=0.075$).

	N	media	Errore standard	Sd	p50	min	Max
A	38	51,105	2,3749	14,634	53,5	20	84
D	6	39,5	5,408	13,248	40,5	22	57
Totale	44	49,523	2,241	14,863	51	20	84

Tabella 24. Dati sulla DLCO%pred nella popolazione campionaria totale e nelle sottopopolazioni A e D.

Con due dati mancanti tra i sopravvissuti, il CPI medio al baseline è di $42,37 \pm 11,33$ (range 19.04-65.54) nella coorte A, di $53,33 \pm 10,398$ (range 40.46-66.4) nella coorte D. il T-test risulta significativo ($p=0.0324$).

	N	media	Errore standard	Sd	p50	min	Max
A	36	42,37	1,888	11,33	40,33	19,04	65,54
D	6	53,33	4,245	10,398	51,595	40,46	66,4

Tabella 25. Dati sul CPI nelle coorti A e D.

Il GAP medio alla data di presentazione (escluso 1 paziente tra i sopravvissuti per mancanza di dati) risulta pari a $3,378 \pm 1,1868$ (range 1-6) nella sottopopolazione A, pari a $4,333 \pm 1,633$ (range 2-7) nella sottopopolazione D. Il T-test D vs A non è significativo ($p=0,09$).

	N	media	Errore standard	Sd	Varianza campionaria	p50	Moda	min	Max
A	37	3,378	0,195	1,1868	1,4084	3	4	1	6
D	6	4,333	0,667	1,6330	2,6667	4	4	2	7

Tabella 26. Dati sul GAP score nelle sottopopolazioni A e D.

CAPITOLO 5

Discussione e conclusioni

5.1. Sintesi dei risultati

Le PID progressivamente fibrosanti sono una realtà clinica emergente che pone diversi problemi quanto alla stima della prognosi nei pazienti al momento della diagnosi. Mentre la fibrosi polmonare idiopatica ha per definizione nella sua storia clinica la presenza di progressione, per le altre PID il discorso è più complesso: la progressione è un aspetto possibile della malattia, ma non la regola, ed è molto difficile allo stato attuale stimare quali pazienti presentano un maggior rischio di sviluppare tale fenotipo. Il discorso assume una rilevanza ancora maggiore dal momento che i farmaci antifibrotici, nati per il trattamento della IPF, si stanno rivelando in molti casi efficaci anche in altre PF-ILD.

In questo lavoro si è data molta importanza a due parametri, il CPI e il GAP score: si tratta di due modelli matematici che valutano i dati funzionali e anamnestici al fine di ottenere una valutazione prognostica della malattia. Si tratta di due variabili non ancora del tutto validate, ma che si rivelano promettenti in diversi studi. I vantaggi dell'utilizzo di questi parametri sta nella standardizzazione dell'approccio ai pazienti e nell'oggettività e riproducibilità delle valutazioni, oltre che nella semplicità di utilizzo dal punto di vista clinico, in quanto basati su dati già di norma sempre raccolti nel follow up dei pazienti affetti da PID.

La prima parte dello studio ha valutato retrospettivamente la presenza di una eventuale correlazione tra diverse variabili e lo sviluppo di un fenotipo progressivo. I dati mostrano che nel confronto tra la coorte progressiva e quella non progressiva esistono differenze statisticamente significative nei risultati dei test funzionali (FVC%pred, FEV1%pred, DLCO%pred), del CPI e del GAP score al baseline, e anche nell'entità del declino a un anno della FVC% e del FEV1%. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nelle due sottopopolazioni quanto ad età alla diagnosi, abitudine tabagica e declino della DLCO% a un anno. Il follow up dei pazienti affetti da PID è fortemente incentrato sui test funzionali, e poter definire il rischio di progressione individuale a partire da questi dati avrebbe una fondamentale importanza nelle valutazioni e nell'accesso ad eventuali terapie. Questa analisi retrospettiva in parte conferma i dati di numerosi altri studi citati nel capitolo 1, in cui la trattazione ha riguardato il fenotipo progressivo delle singole entità cliniche. Non esistono

però certezze riguardanti questo tipo di valutazioni: essenzialmente oggi non è ancora attuabile uno studio individuale del paziente quanto alla prognosi di malattia ma si stima il rischio di progressione come rischio complessivo della popolazione affetta dalla specifica entità clinica.

La seconda parte dello studio ha invece valutato retrospettivamente una eventuale correlazione tra le diverse variabili e la mortalità a 2 anni dalla diagnosi. Il confronto statistico tra la popolazione dei deceduti entro 2 anni e i sopravvissuti mostra una differenza significativa solo nel CPI basale, mentre non risultano differenze significative quanto a età alla diagnosi, tabagismo, test funzionali al tempo zero (FVC%pred, FEV1%pred, DLCO%pred), e GAP score al baseline. La valutazione delle possibilità di sopravvivenza al momento della diagnosi è un altro problema di fondamentale importanza, sia per le implicazioni psicologiche causate dalla diagnosi di una malattia scarsamente conosciuta e controllabile, sia per soppesare in maniera adeguata le decisioni cliniche e terapeutiche (anche per ciò che riguarda le cure palliative). Attualmente non esistono dati clinici o funzionali che permettano di fare queste valutazioni al momento della diagnosi, anche se diversi studi, tra i quali figura questo nello specifico, hanno tentato di risolvere la questione.

Entrambi gli aspetti di questo studio retrospettivo vanno certamente approfonditi, in particolare con campioni più ampi e completi, con una popolazione più numerosa soprattutto per quelle specifiche forme di PF-ILD meno frequenti. Questo e diversi altri studi, anche citati nei capitoli precedenti, sono una base di partenza per valutazioni successive che in futuro potranno dirimere la questione e facilitare l'approccio clinico, diagnostico, prognostico a queste patologie, anche e soprattutto in maniera personalizzata sul paziente, nell'ottica di una "tailored medicine".

5.2. Limiti dello studio

Lo studio ha diversi limiti: è uno studio monocentrico, condotto in un campione molto limitato di pazienti; in alcuni casi si è avuta una carenza di alcuni dati, in particolare riguardanti i test funzionali; inoltre per diversi sottotipi di PID non si aveva casistica nel nostro centro e per altri sottotipi tutti i pazienti risultavano progressivi, quindi è mancato un confronto. D'altronde lo studio ha studiato tutte le PID nel complesso, mancando di una valutazione delle diverse variabili nella singola PF-ILD.

BIBLIOGRAFIA

1. Raghu G, Brown KK. Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 409-419.
2. Anastasi Giuseppe et al, "Trattato di Anatomia Umana", Edi Ermes, 2007, Vol 2, Cap 9, pp. 268, 275, 276, 281, 282
3. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all cause and cause specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018; 392: 2052–90
4. Rugarli et al, “Medicina interna sistematica”, Edra, 2017, Vol 1, Cap 22, pp. 554, 555, 556
5. Nishino M, Itoh H, Hatabu H. A Practical Approach to High-Resolution CT of Diffuse Lung Disease. *Eur J Radiol.* 2014 Jan; 83(1): 6–19
6. Sverzellati N. Highlights of HRCT imaging in IPF. *Respir Res.* 2013;14 Suppl 1(Suppl 1):S3.
7. Jacob J, Hansell D. HRCT of fibrosing lung disease. *Respirology* (2015) 20, 859–872
8. Lynch D et al. Idiopathic Interstitial Pneumonias: CT Features. *Radiology* 2005 236:1, 10-21
9. Greco F. et al. HRCT imaging findings of diffuse lung involvement in collagen vascular diseases.
10. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
11. Travis W.D et al. 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* Vol 188, Iss. 6, pp 733–748, Sep 15, 2013
12. Raghu G. et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Sep 1;198(5):e44-e68.
13. Mikolasch T et al. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. *Clin Med (Lond).* 2017 Apr; 17(2): 146–153.

14. Raghu G. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 183. pp 788–824, 2011
15. Jafarian AH et al. *Epstein-Barr Virus and Human Herpesvirus 8* in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Iran J Pathol.* 2020 Winter;15(1):30-33
16. Hernandez D.M. et al. IPF pathogenesis is dependent upon TGF β induction of IGF-1. *The FASEB Journal.* 2020;34:5363–5388
17. Kuvano K. et al. Cellular senescence and autophagy in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Respir Investig.* 2016 Nov;54(6):397-406.
18. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 199–203.
19. King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, Tooze JA, Colby TV, Waldron JA Jr, Flint A, Thurlbeck W, Cherniack RM. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1025–1032
20. Raghu G. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 192, Iss 2, pp e3–e19, Jul 15, 2015
21. Ebner L. et al. Meta-analysis of the radiological and clinical features of Usual Interstitial Pneumonia (UIP) and Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP). *PLoS One.* 2020; 15(1): e0226084
22. Travis W.D. et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia Report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 177. pp 1338–1347, 2008
23. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;42(3):750–757.
24. Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? *Eur Respir J* 2006; 28: 893–896
25. Vij R., Strek M.E. Diagnosis and Treatment of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest.* 2013 Mar; 143(3): 814–824.
26. Mathai S.C., Danoff S.K. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ.* 2016; 352: h6819.

27. Solomon J et al. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev*. 2013 Mar 1; 22(127): 6–19.
28. Tashkin D et al. Mycophenolate Mofetil versus Oral Cyclophosphamide in Scleroderma-related Interstitial Lung Disease: Scleroderma Lung Study II (SLS-II), a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep; 4(9): 708–719.
29. Jordan S. et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1188-94.
30. Shaw M. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *European Respiratory Review* 2015 24: 1-16
31. Ascherman D. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reports* volume 12, pages363–369(2010)
32. Kelly C.A. et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatology* 2014;53:16761682
33. Assayag D. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology* (2014) 19, 493–500
34. Kim E.J. et al. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease The Relevance of Histopathologic and Radiographic Pattern. *Chest*. 2009 Nov; 136(5): 1397–1405.
35. Serrano J.R. et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clinical Rheumatology* volume 36, pages1493–1500(2017)
36. Ibanez T.C. et al. Long-term pulmonary outcomes and mortality in idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease. *Clinical Rheumatology* volume 38, pages803–815(2019)
37. Lega J.C. et al. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 216–238
38. Hallowell R. Pulmonary Manifestations of Polymyositis/Dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35(02): 239-248
39. Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35: 255–264.

40. Palm O, Garen T, Berge Enger T, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality – a retrospective study based on registry data. *Rheumatology* 2013; 52: 173–179.
41. Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, et al. Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: radiographic and CT findings. *Br J Radiol* 2003; 76: 880–884.
42. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, et al. Prognostic factors in interstitial lung disease associated with primary Sjögren's syndrome: a retrospective analysis of 33 pathologically-proven cases. *PloS One* 2013; 8: e73774.
43. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 632–638.
44. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, Lee C, Witt L, Chen L, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1767–75.
45. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46: 976–987
46. Collins B, Raghu G. Interstitial pneumonia with autoimmune features: the new consensus- based definition for this cohort of patients should be broadened. *Eur Respir J* 2016; 47: 1293– 1295
47. Adegunsoye A, Oldham JM, Valenzi E, et al. Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features: Value of Histopathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2017
48. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med*. 2018;7:356.
49. Udagawa C. et al. Whole genome sequencing to identify predictive markers for the risk of druginduced interstitial lung disease. *PLoS One*. 2019; 14(10): e0223371.
50. Roubille C., Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):613-26.
51. Romagnoli, M.; Bigliuzzi, C.; Casoni, G.; Chilosi, M.; Carloni, A.; Dubini, A.; Gurioli, C.; Tomassetti, S.; Gurioli, C.; Poletti, V. The role of transbronchial lung biopsy for the diagnosis of diffuse drug-induced lung disease: A case series of 44 patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2008, 25, 36–45.

52. Sack C.S. et al. Occupational Exposures and Subclinical Interstitial Lung Disease. The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Air and Lung Studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Oct 15; 196(8): 1031–1039.
53. Gulati M. Diagnostic assessment of patients with interstitial lung disease. *Prim Care Respir J* 2011; 20(2): 120-127.
54. Gothi D. et al. Asbestos-induced lung disease in small-scale clutch manufacturing workers. *Indian J Occup Environ Med*. 2016 May-Aug; 20(2): 95–102.
55. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25: 237-250.
56. Selman M. et al. Hypersensitivity Pneumonitis Insights in Diagnosis and Pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 186, Iss. 4, pp 314–324, Aug 15, 2012.
57. Caillaud D. et al. Domestic hypersensitivity pneumonitis. *Rev Mal Respir*. 2012 Oct;29(8):971-7.
58. Churg A et al. Pathology of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis What Is It? What Are the Diagnostic Criteria? Why Do We Care? *Arch Pathol Lab Med*—Vol 142, January 2018
59. Castonguay MC, Ryu JH, Yi E, Tazelaar HD. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis. *Hum Pathol*. 2015;46:607-13.
60. Lockstone HE, Sanderson S, Kulakova N. Gene set analysis of lung samples provides insight into pathogenesis of progressive, fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1367-1375.
61. Bonham C. et al. From granuloma to fibrosis: sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2016 September ; 22(5): 484–491.
62. Criado E. et al. Pulmonary Sarcoidosis: Typical and Atypical Manifestations at HighResolution CT with Pathologic Correlation. *Radiographics* Oct 6 2010.
63. European respiratory society. Comprehensive evaluation of airway involvement in pulmonary sarcoidosis. *ERJ Open Res* 2017; 3: 00105-2016
64. Shigemitsu et al. Sarcoidosis and interstitial pulmonary fibrosis; two distinct disorders or two ends of the same spectrum. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 01 Sep 2011, 17(5):303-307
65. Sauer W.H. et al. High-Risk Sarcoidosis Current Concepts and Research Imperatives. *Ann Am Thorac Soc* Vol 14, Supplement 6, pp S437–S444, Dec 2017
66. Shen Y. Et al. Diagnostic Performance of Bronchoalveolar Lavage Fluid CD4/CD8 Ratio for Sarcoidosis: A Meta-analysis. *EBioMedicine* 8 (2016) 302–308

67. Pedro C. et al. Role of Bronchoscopic Techniques in the Diagnosis of Thoracic Sarcoidosis. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 1327.
68. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med.* 2018;6(5):389–402.
69. Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary sarcoidosis: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 946–954
70. Bonifazi M, Gasparini S, Alfieri V, Renzoni EA. Pulmonary Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 437-449.
71. Kouranos V. et al. Why do people die from pulmonary sarcoidosis? *Curr Opin Pulm Med.* 2018 Sep;24(5):527-535.
72. Olson A. L. et al. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180077
73. Cottin V. et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 180100.
74. Cottin V. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180076
75. Schmidt SL, Tayob N, Han MK, et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest* 2014; 145: 579–585.
76. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2016; 71: 429–435.
77. Walsh S. et al. Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Review* 2018 27: 180073
78. Kolb and Vašáková. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019; 20: 57.
79. Wong A.W. et al. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res.* 2020; 21: 32.
80. Hoffmann-Vold, Anna-Maria et al. “Endotype-phenotyping may predict a treatment response in progressive fibrosing interstitial lung disease.” *EBioMedicine* vol. 50 (2019): 379-386.

81. Wuyts, Wim A et al. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Best Practice in Monitoring and Managing a Relentless Fibrotic Disease." *Respiration; international review of thoracic diseases* vol. 99,1 (2020): 73-82.
82. Hamai, Kosuke et al. "Comparative Study of Circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as Disease Markers of Idiopathic Pulmonary Fibrosis." *Disease markers* vol. 2016 (2016): 4759040.
83. Park I.N. et al. Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *European Respiratory Journal* 2009 33: 68-76.
84. Neurohr, C. and Behr, J. (2015), Changes in the classification of IIP. *Respirology*, 20: 699-704.
85. Distler O. et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2020.
86. Fischer, Aryeh et al. "Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: Focus on Early Detection and Intervention." *Open access rheumatology : research and reviews* vol. 11 283-307. 9 Dec. 2019.
87. Khanna, Dinesh et al. "Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 201,6 (2020): 650-660.
88. Chan, Chrystal et al. "Demographic and clinical predictors of progression and mortality in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a retrospective cohort study." *BMC pulmonary medicine* vol. 19,1 192. 31 Oct. 2019.
89. Winstone, TA, Hague, CJ, Soon, J, et al. Oesophageal diameter is associated with severity but not progression of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respirology*. 2018; 23: 921– 926.
90. Gasperini ML. Et al. The predictive role of lung ultrasound in progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2020 Jan;39(1):119-123.
91. Guler S.A. Does Systemic Sclerosis–associated Interstitial Lung Disease Burn Out? Specific Phenotypes of Disease Progression. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Dec;15(12):1427-1433.
92. Zamora-Legoff, Jorge A et al. "Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease." *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* vol. 69,3 (2017): 542-549.
93. Brown, Kevin K. "Rheumatoid lung disease." *Proceedings of the American Thoracic Society* vol. 4,5 (2007): 443-8.

94. Fu, Q., Wang, L., Li, L. *et al.* Risk factors for progression and prognosis of rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease: single center study with a large sample of Chinese population. *Clin Rheumatol* 38, 1109–1116 (2019).
95. Yu M. *et al.* Increased circulating Wnt5a protein in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia (RA-ILD). *Immunobiology*. 2019 Jul;224(4):551-559.
96. Giles, Jon T *et al.* “Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease.” *Annals of the rheumatic diseases* vol. 73,8 (2014): 1487-94.
97. American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Sep 15;170(6):691-715
98. Gulati, Mridu, and Carrie A Redlich. “Asbestosis and environmental causes of usual interstitial pneumonia.” *Current opinion in pulmonary medicine* vol. 21,2 (2015): 193-200.
99. Arakawa H. *et al.* Progression from Near-Normal to End-Stage Lungs in Chronic Interstitial Pneumonia Related to Silica Exposure: Long-Term CT Observations. *American Journal of Roentgenology*. 2008;191: 1040-1045. 10.2214/AJR.07.3871
100. Cullinan, Paul, and Peter Reid. “Pneumoconiosis.” *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* vol. 22,2 (2013): 249-52.
101. Castranova, V, and V Vallyathan. “Silicosis and coal workers' pneumoconiosis.” *Environmental health perspectives* vol. 108 Suppl 4,Suppl 4 (2000): 675-84.
102. Vasakova M. *et al.* Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Sep 15;196(6):680-689.
103. Lima M.S. *et al.* Subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis: Histopathological patterns and survival. *Respiratory Medicine* (2009) 103, 508e515.
104. Salisbury, Margaret L *et al.* “Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go.” *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 196,6 (2017): 690-699.
105. Patterson KC¹, Strek ME. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2013 Aug;10(4):362-70.
106. Nardi A. *et al.* Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *European Respiratory Journal* 2011 38: 1368-1373.

107. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_it.pdf
108. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esbriet-epar-product-information_it.pdf
109. Noble P.W. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–69
110. Talmadge E.K. et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2083-2092.
111. Richeldi L. et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180074.
112. Richeldi, Luca et al. “Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension.” *Thorax* vol. 73,6 (2018): 581-583.
113. Richeldi L. et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.
114. Flaherty K.R. et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1718-1727
115. Wells A.U. et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar 5. pii: S2213-2600(20)30036-9.
116. Behr, Jürgen et al. “Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF) - a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial.” *BMC pulmonary medicine* vol. 17,1 122. 6 Sep. 2017.
117. Maher T.M. et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb;8(2):147-157.
118. Khanna D. et al. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. *The Journal of Rheumatology* Sep 2016, 43 (9) 1672-1679.
119. Distler O. et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 380:2518-2528.

120. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02958917>
121. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012;156:684–91.
122. Kim E, Choi S, Lee J, et al. Validation Of The Gap Score In Korean Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2015;147(2):430-437.
123. Ryerson, Christopher J. et al. Predicting Survival Across Chronic Interstitial Lung Disease. *CHEST* 2014, Volume 145, Issue 4, 723 - 728

Ringrazio la Professoressa Bonifazi per la disponibilità e il tempo che mi ha dedicato in questo periodo, in particolare in questi ultimi mesi complicati e impegnativi per l'emergenza che ci ha colpiti; la dottoressa Laura Cirilli (per il precedente progetto) e la dottoressa Letizia Latini per l'aiuto insostituibile e i numerosi consigli nella stesura della tesi.

“Nessun uomo è un'isola, completo in se stesso”, scriveva John Donne: arrivato a questo punto non posso dimenticare i sacrifici dei miei genitori che mi hanno permesso di realizzare i miei progetti, la mia famiglia e i miei amici che mi hanno supportato (e sopportato!) in ogni momento.