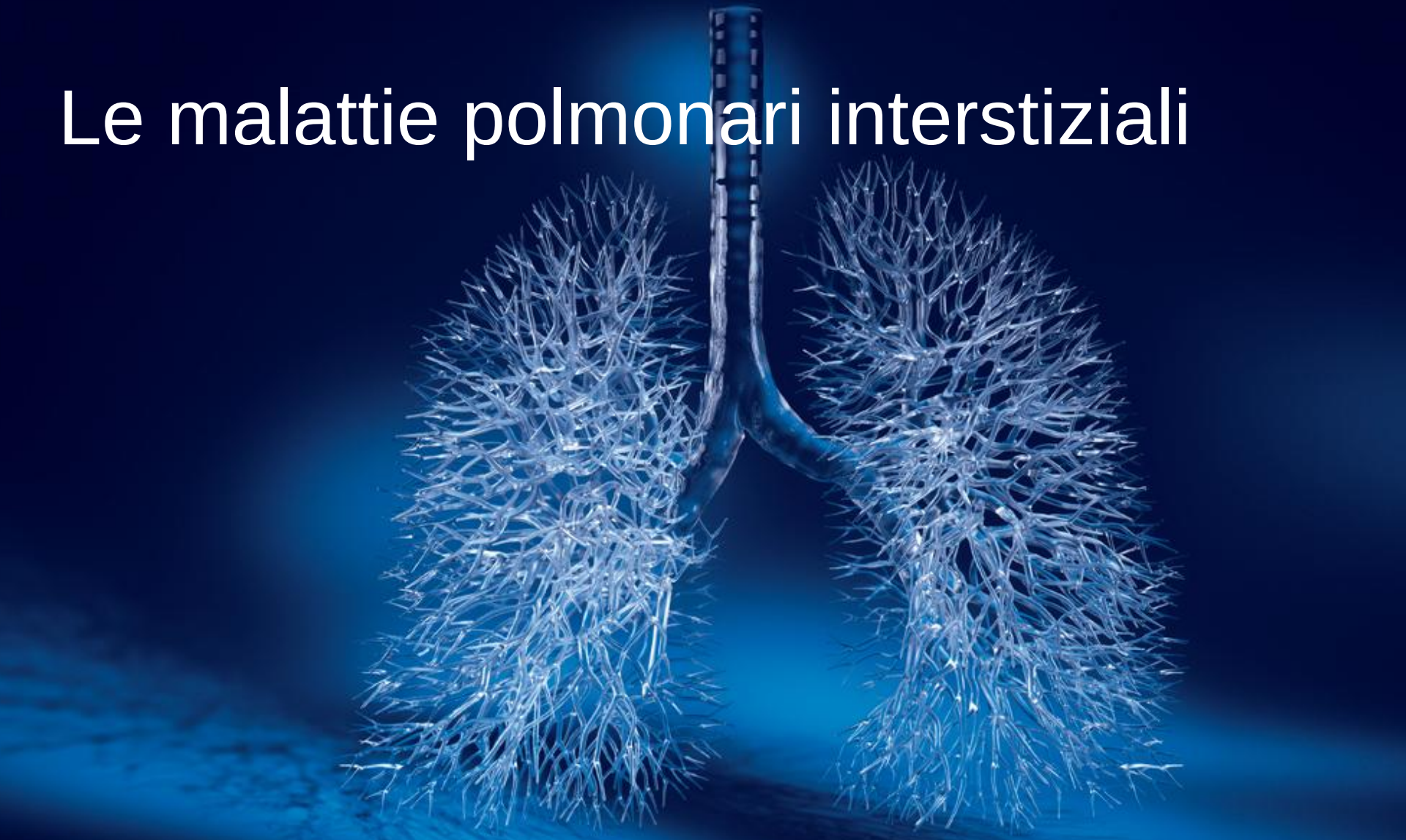
Le malattie polmonari interstiziali



Dr. Sandor Györik, Vice-Primario medicina
Ospedale regionale Bellinzona e Valli

Epidemiologia

> 300 forme diverse di interstiziopatie

causa conosciuta **solo in ca. il 30%** delle forme

sopravvivenza a 5 anni dal 20% (IPF), 80% NSIP e EAA, 90% Sarcoidosi a 100% (COP)

Mortalità annua 2.5/100000 abitanti (white book ERS)

Le malattie polmonari interstiziali: un approccio razionale

Dr. Sandor Györik, Vice-Primario medicina
Ospedale regionale Bellinzona e Valli

Cosa sono le malattie polmonari interstiziali?

Definizione più corretta:

Malattie diffuse del parenchima polmonare (include strutture interstiziali, alveolari e vie aeree, strutture in realtà tutte colpite nel decorso della malattia)

ILDs principali a eziologia conosciuta (~35% di tutti i pazienti con ILDs)

- Pneumoconiosi (per es. asbestosi, silicosi)
- Alveolite allergica estrinseca (polmonite da ipersensibilità)
- ILD iatrogeniche causate da farmaci e/o radiazioni
- ILD post infettive

ILDs a eziologia sconosciuta (~65% di tutti pazienti con ILDs)

- Sarcoidosi
- Polmoniti interstiziali idiopatiche, le più importanti delle quali sono:
  - IPF con un assetto istopatologico di polmonite interstiziale abituale (~55% delle IIPs)
  - Polmonite interstiziale aspecifica (~25% delle IIPs)
  - Bronchiolite respiratoria ILD, dei fumatori (~10% delle IIPs)
  - Polmonite interstiziale desquamativa (~5% delle IIPs)
  - Polmonite criptogenetica organizzata (~3% delle IIPs)
  - Polmonite interstiziale linfoide (~1% delle IIPs)
  - Polmonite interstiziale acuta (~1% delle IIPs)
- ILD in CTDs e in malattie del collagene vascolare, le più importanti delle quali sono:
  - ILD nell'artrite reumatoide
  - ILD nella sclerosi sistemica progressiva

Tabella 1 – Classificazione delle interstiziopatie polmonari (ILDs). IIP: polmonite idiopatica interstiziale; IPF: fibrosi polmonare idiopatica; CTDs: connettiviti.

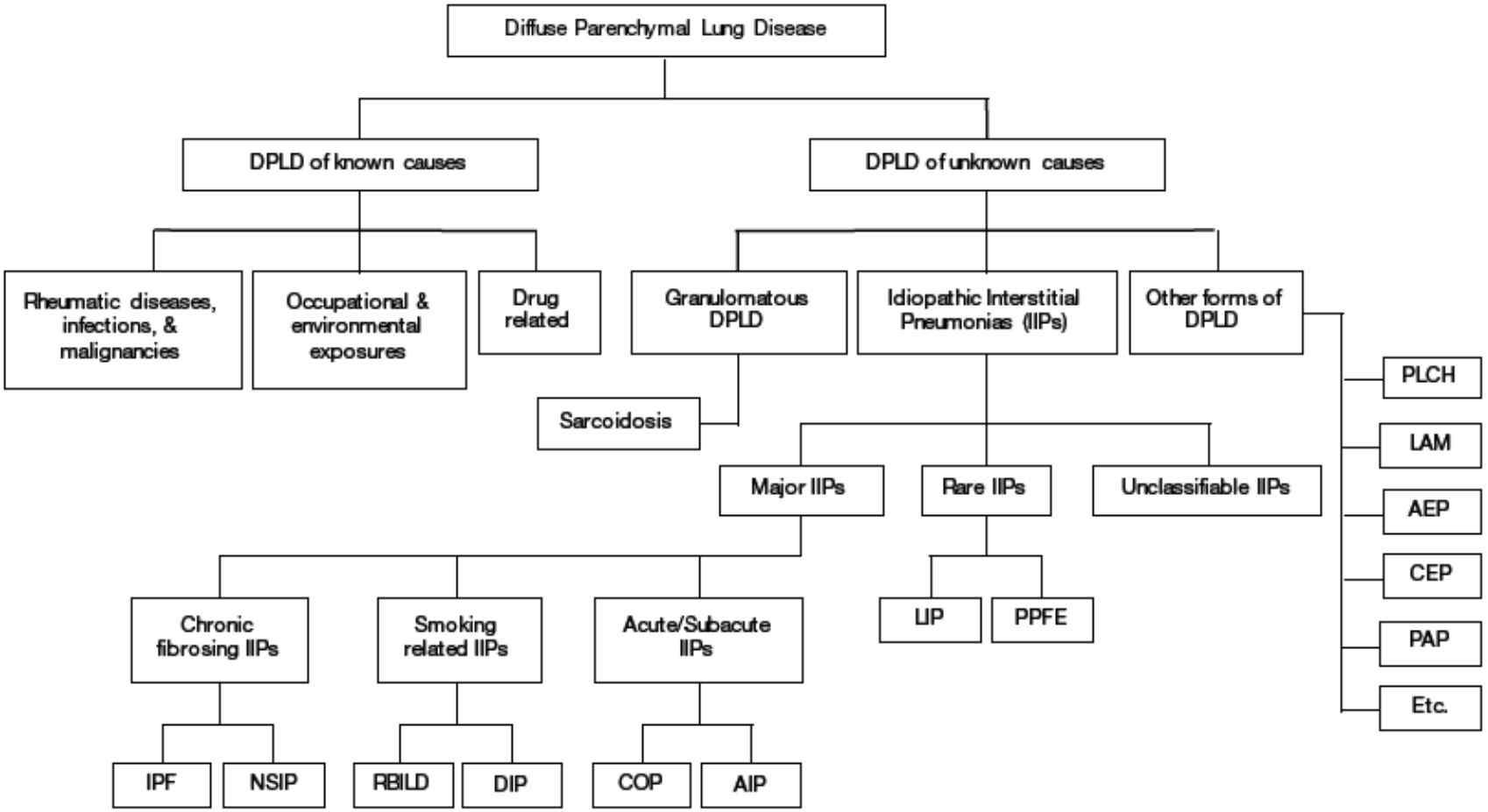
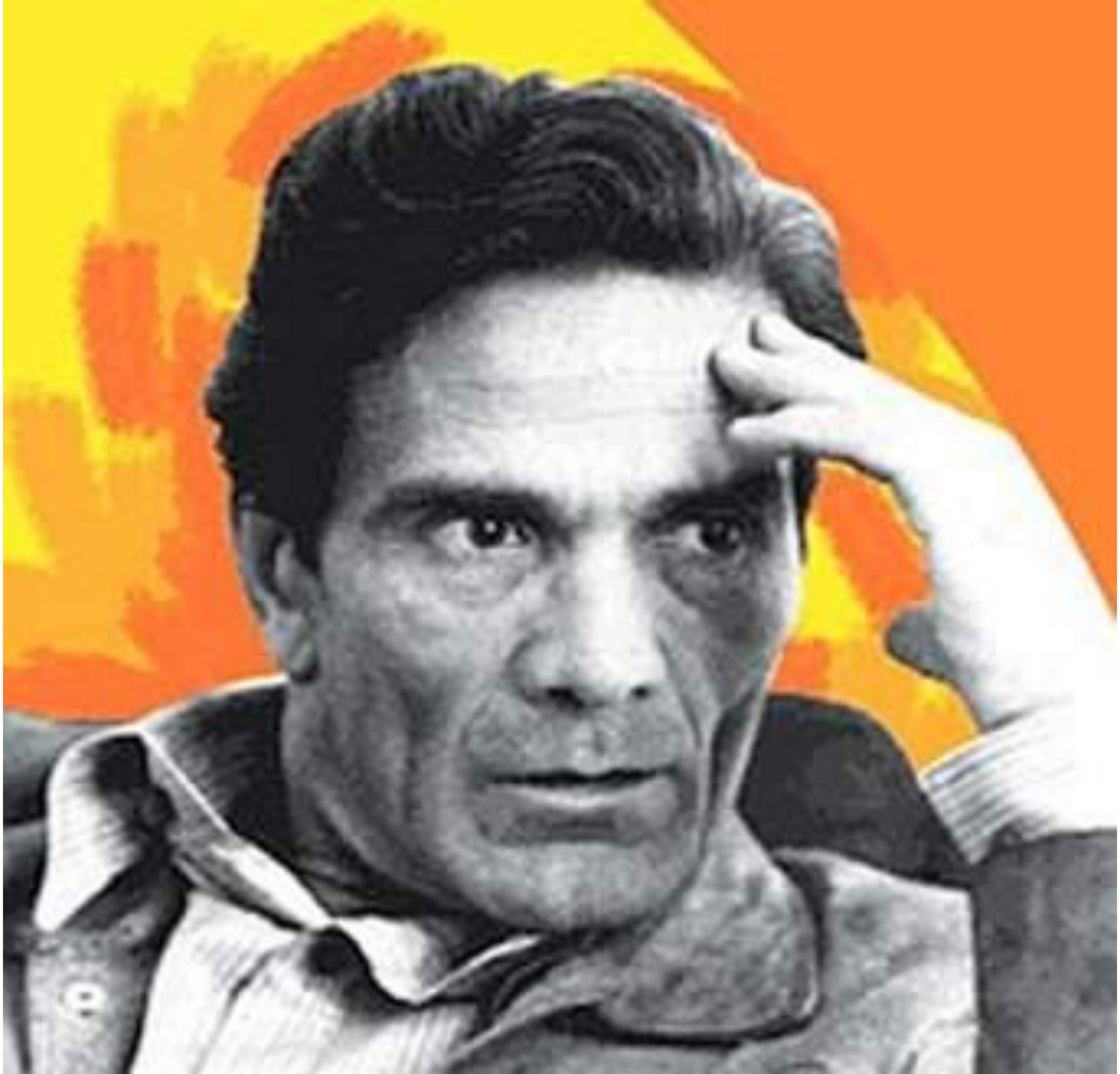


Figure 1 Diffuse parenchymal lung disease. Diffuse parenchymal lung diseases constitute an entity that encompasses more than 200 diseases of known and unknown etiologies. Hence, a thorough history, and a detailed physical exam are essential to rule out an underlying cause. Chronic hypersensitivity pneumonitis, rheumatoid arthritis, and IPF for example may all have a UIP pattern on pathology, but management and prognosis are certainly different. NSIP can be idiopathic as well as connective tissue disease related. LIP is mostly associated with other diseases (rheumatic, infectious, immunodeficiency), but can be idiopathic in rare cases. . Family history may be helpful since several familial associations have been described. Unclassifiable IIPs should be managed based on the most probable diagnosis after a multidisciplinary discussion. AEP, acute eosinophilic pneumonia; AIP, acute interstitial pneumonia; CEP, chronic eosinophilic pneumonia; COP, cryptogenic organizing pneumonia; DIP, desquamative interstitial pneumonia; DPLD, diffuse parenchymal lung disease; IIP, idiopathic interstitial pneumonia; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; LAM, lymphangioleiomyomatosis; LIP, lymphocytic interstitial pneumonia; NSIP, nonspecific interstitial pneumonia; PAP, pulmonary alveolar proteinosis; PLCH, pulmonary Langerhans cell histiocytosis; PPFE, pleuroparenchymal fibroelastosis; RBILD, respiratory bronchiolitis interstitial lung disease.

The Head ache



Perché avere una diagnosi precisa?

Sarcoidosi / COP: ottima prognosi se presa a carico correttamente

Alveoliti allergiche: evitare assolutamente l'allergene

ILD Legate al fumo: stop nicotina !

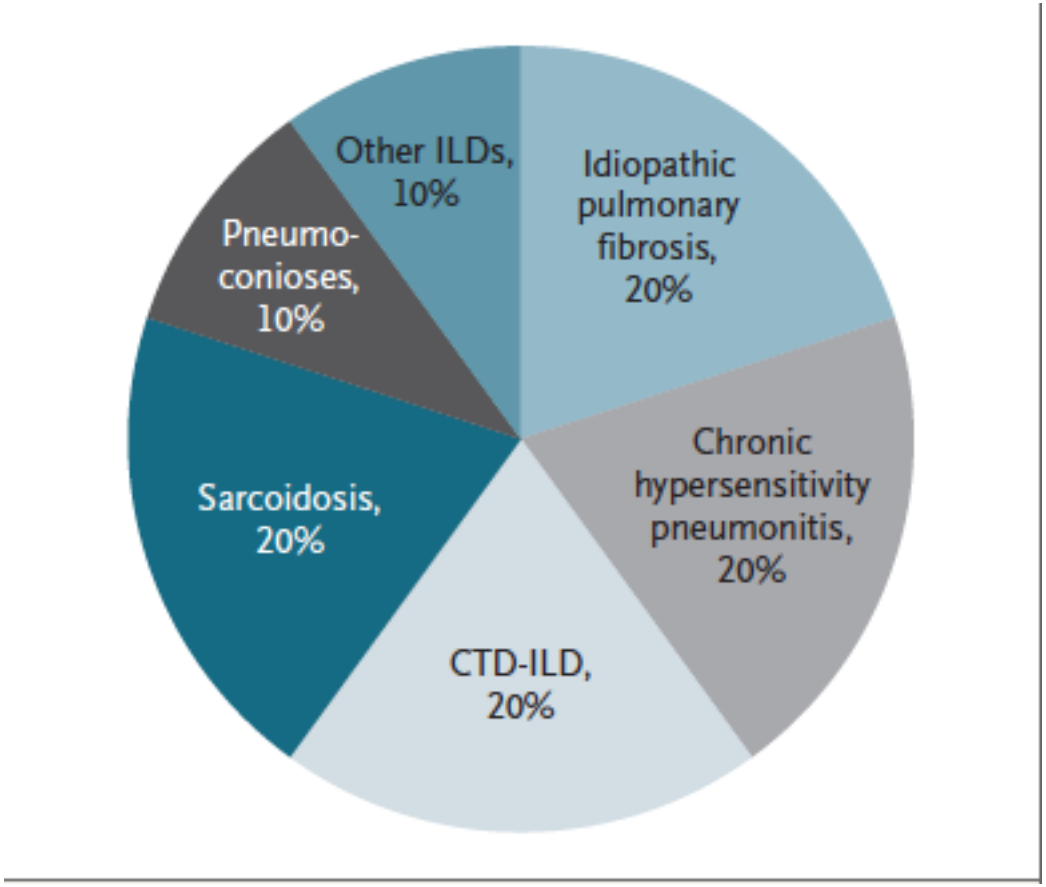
Farmacoindotte: stop farmaco e ancorare nella documentazione

Occupazionali: cambiamento di attività

IPF: terapie antifibrotiche mirate, gli immunosopressivi aumentano di 9 volte la mortalità

NSIP (ev. legate a CTD): Immunosopressione

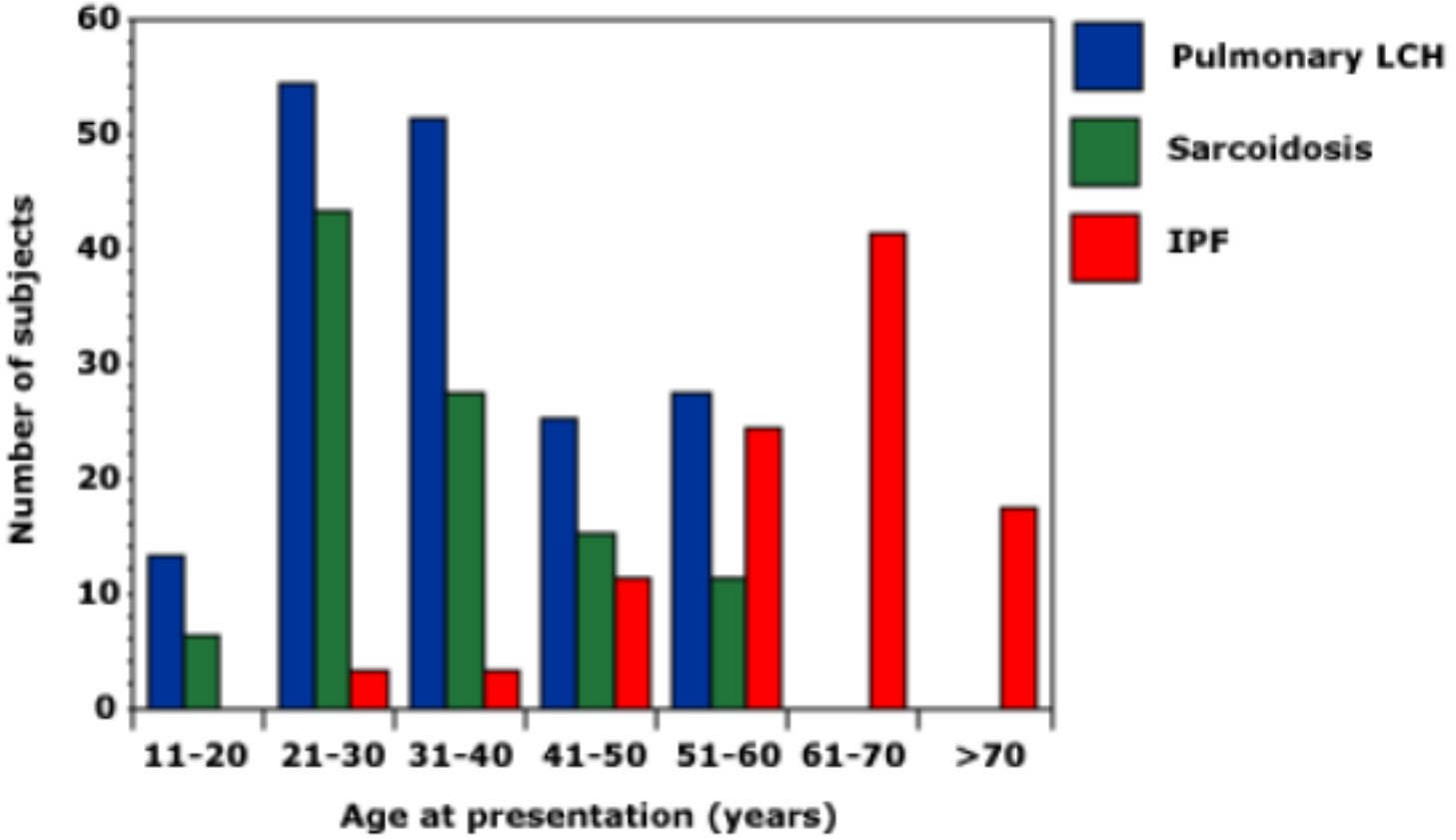
Epidemiologia



	Incidenza per 100.000 abitanti per anno	
	1995–2000	**2001–2005**
Sarcoidosi	3.75	4.68
Fibrosi polmonare non specifica	7.49	9.76
IPF	7.27	5.28
Occupazionale	1.98	1.32
Ambientale	0.80	0.78
CTD (e sindrome polmonare emorragica)	4.46	12.32
Totale	19–27	28–34

Tabella 3 – Incidenza delle interstiziopatie polmonari in Danimarca secondo un registro basato su popolazione (popolazione totale: 5.4 milioni). IPF: fibrosi polmonare idiopatica; CTD: collagenopatie.

Age at onset of presentation in different interstitial lung diseases

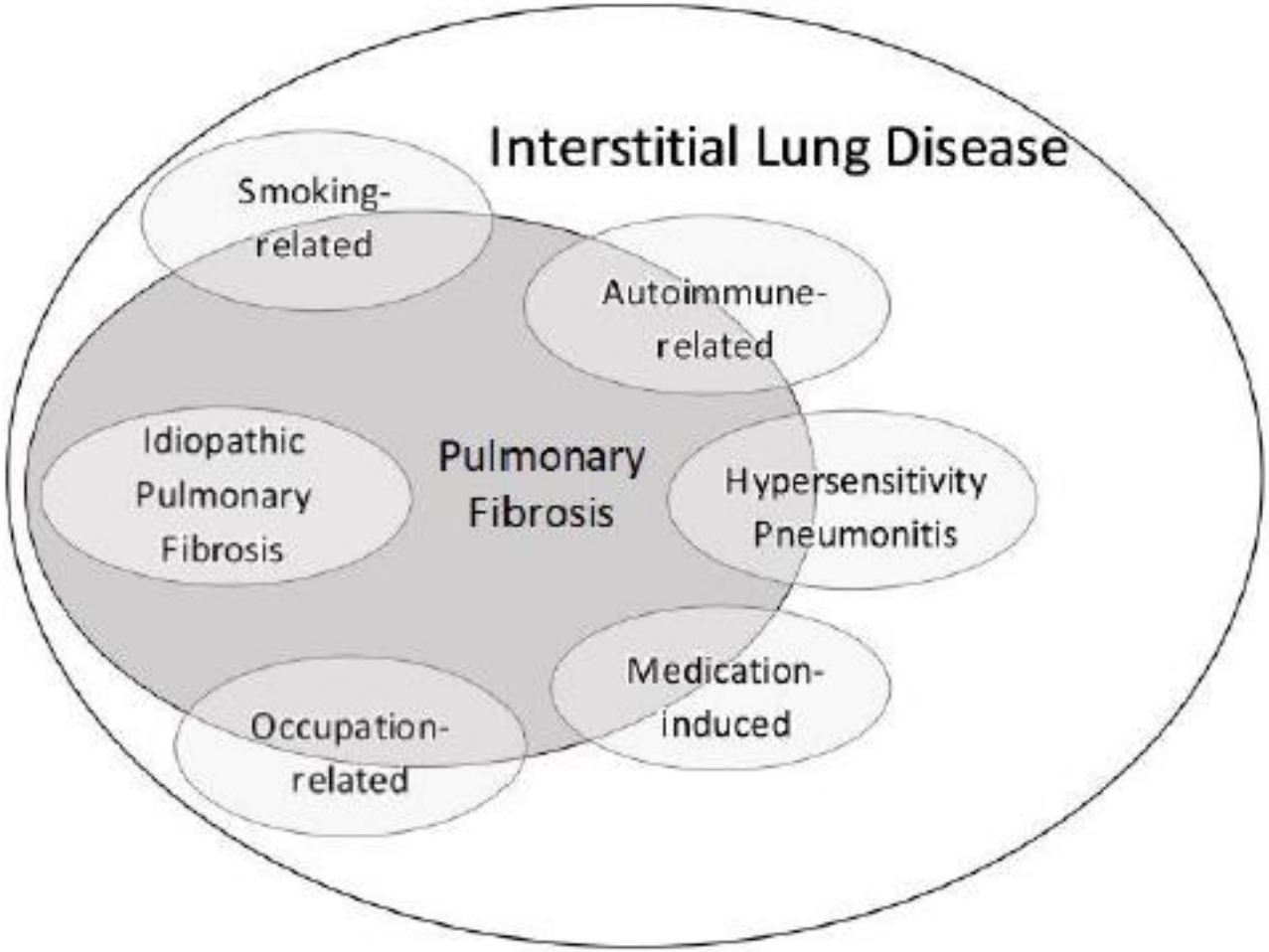


Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) has an older age distribution than either pulmonary Langerhans cell histiocytosis (LCH) or sarcoidosis.

Duration of interstitial lung disease prior to diagnosis

Acute (days to weeks)
Acute idiopathic interstitial pneumonia (AIP, Hamman-Rich syndrome)
Eosinophilic pneumonia
Hypersensitivity pneumonitis
Cryptogenic organizing pneumonia
Subacute (weeks to months)
Sarcoidosis
Some drug-induced ILDs
Alveolar hemorrhage syndromes
Cryptogenic organizing pneumonia
Connective tissue disease (systemic lupus erythematosus or polymyositis)
Chronic (months to years)
Idiopathic pulmonary fibrosis
Sarcoidosis
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis
Chronic hypersensitivity pneumonitis

Sovvrapposizione della presentazione delle varie forme di interstiziopatie



Perché si presentano i pazienti?

Clinica subacuta

Dispnea allo sforzo e diminuzione della capacità fisica

Tosse irritativa non produttiva (paz. poco attivi)

Riscontro casuale di alterazioni radiologiche

Screening nel contesto di malattie reumatologiche

Clinica acuta: insuff. Respiratoria, ev. febbre e mialgie con o senza quadro infiammatorio, ev. emottisi

Anamnesi (non fondamentale ma vitale)

Famigliarità (forme genetiche di IPF, sarcoidosi)
Storia medica pregressa
Farmaci/terapie alternative/radioterapie (Pneumotox.com)
Abitudini di fumo di ogni tipo (anche pregresso!)
Esposizione professionale (anche pregressa)
Esposizione ad animali / piante
Hobby e attività particolari
Immunodepressione (CAVE forme infettive)

Sospetta alveolite allergica (questionari appositi, banche dati dedicate, laboratori specializzati: Besancon)

Esame clinico

Clubbing digitale

Alterazioni alle articolazioni, debolezza muscolare

Alterazioni cutanee: noduli, eritema facciale, dita da meccanico, lesioni vasculitiche,…

Linfadenopatie, noduli sottocutanei

Auscultazione: crepitii tipo velcro, squeaks

Esami di laboratorio

Quadro ematologico completo (eosinofili)

Sedimento urine

Funzione renale, epatica, CK (ev. BNP se segni clinici)

Bilancio reumatologico: ANA, ENA-screen, FR anticitrullina, se indizi: ANCA, antisintetasi, anti-GBM

Se indizi: precipitine alla ricerca di antigeni responsabili (il più mirato possibile).

Esami funzionali

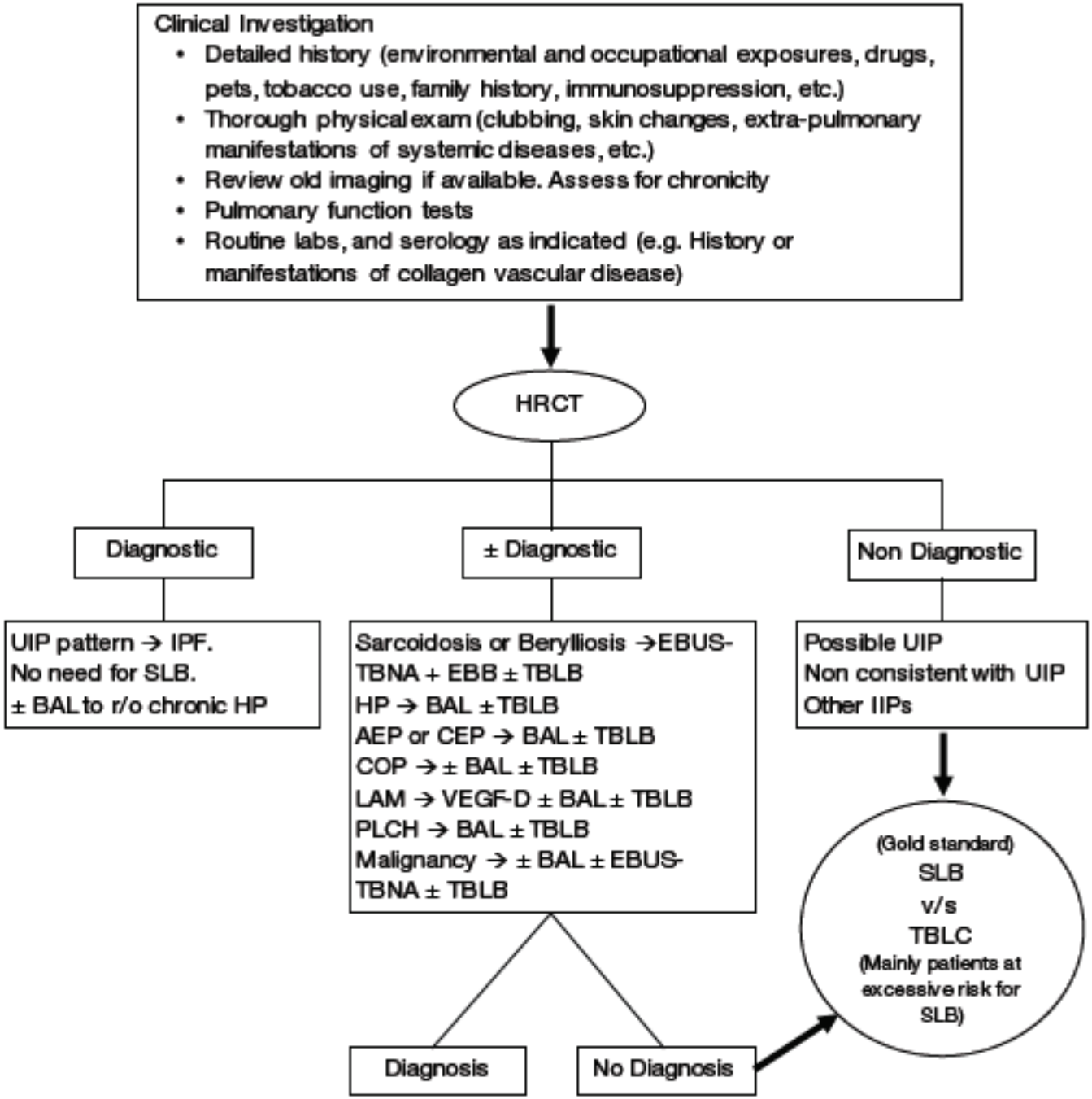
Spirometria: FVC parametro per monitoraggio (10%)

Pletismografia: gold standard per la restrizione

Capacità di diffusione (DLCO): significativo calo del 15%

Gasometria: necessità di O2-terapia

Test di marcia dei 6 minuti: desaturazione da sforzo, capacità funzionale, dispnea


Clinical Investigation
• Detailed history (environmental and occupational exposures, drugs, pets, tobacco use, family history, immunosuppression, etc.)
• Thorough physical exam (clubbing, skin changes, extra-pulmonary manifestations of systemic diseases, etc.)
• Review old imaging if available. Assess for chronicity
• Pulmonary function tests
• Routine labs, and serology as indicated (e.g. History or manifestations of collagen vascular disease)
HRCT
Diagnostic
± Diagnostic
Non Diagnostic
UIP pattern → IPF.
No need for SLB.
± BAL to r/o chronic HP
Sarcoidosis or Berylliosis →EBUS-TBNA + EBB ± TBLB
HP → BAL ± TBLB
AEP or CEP → BAL ± TBLB
COP → ± BAL ± TBLB
LAM → VEGF-D ± BAL ± TBLB
PLCH → BAL ± TBLB
Malignancy → ± BAL ± EBUS-TBNA ± TBLB
Possible UIP
Non consistent with UIP
Other IIPs
(Gold standard)
SLB
v/s
TBLC
(Mainly patients at excessive risk for SLB)
Diagnosis
No Diagnosis

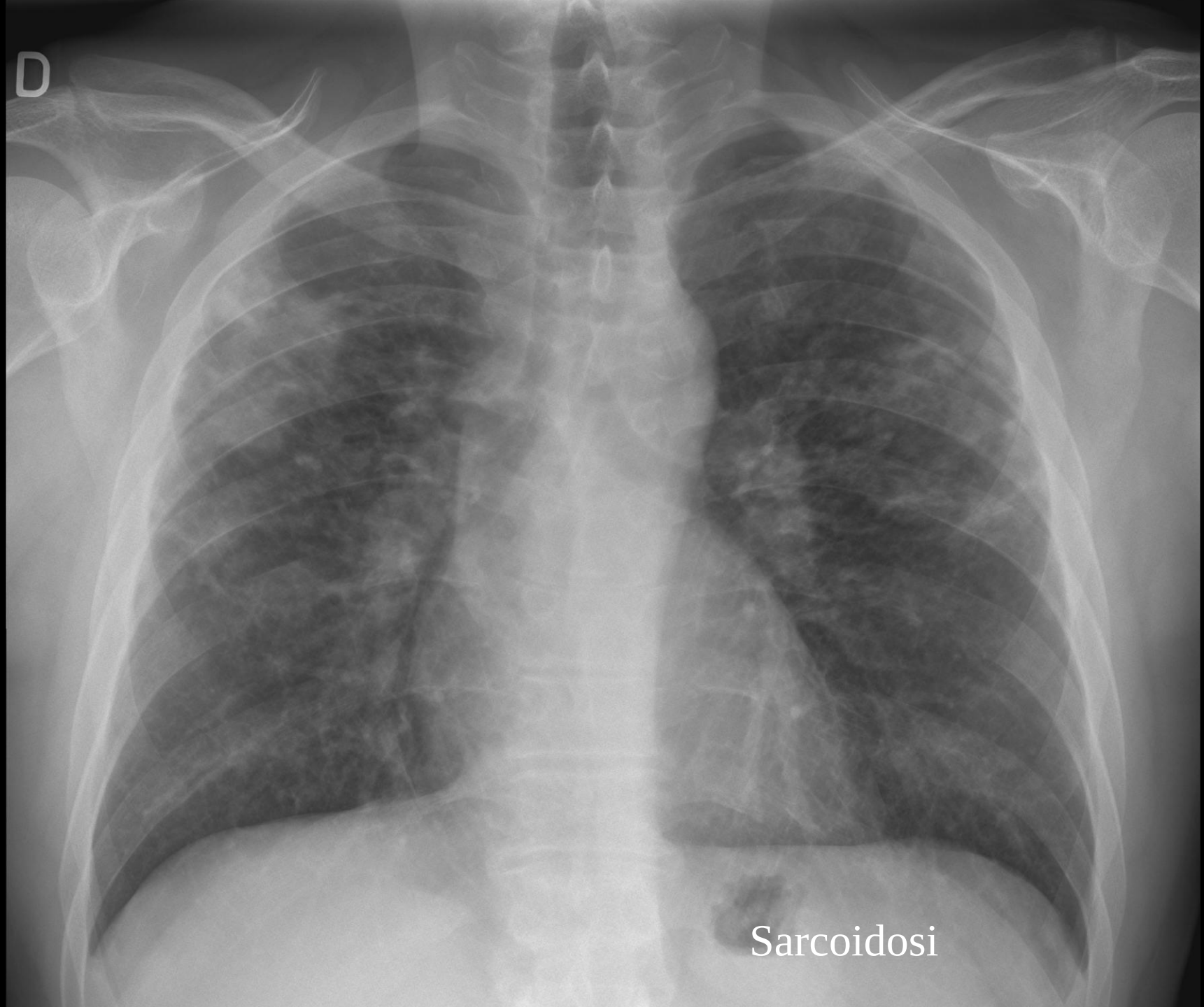
Radiologia convenzionale

Rapida disponibilità con informazioni spesso indicative

Troppo poco sensibile per escludere una interstiziopatia soprattutto infiammatoria senza alterazioni fibrotiche

CAVE: possono inizialmente sembrare normali o con minime alterazioni visibili poi solo all' HRCT

Nuove tecnologie per le interstiziopatie: **sonografia toracica** (in via di sviluppo) ma piuttosto per il monitoraggio



Sarcoidosi

Il ruolo della della TAC ad alta definizione

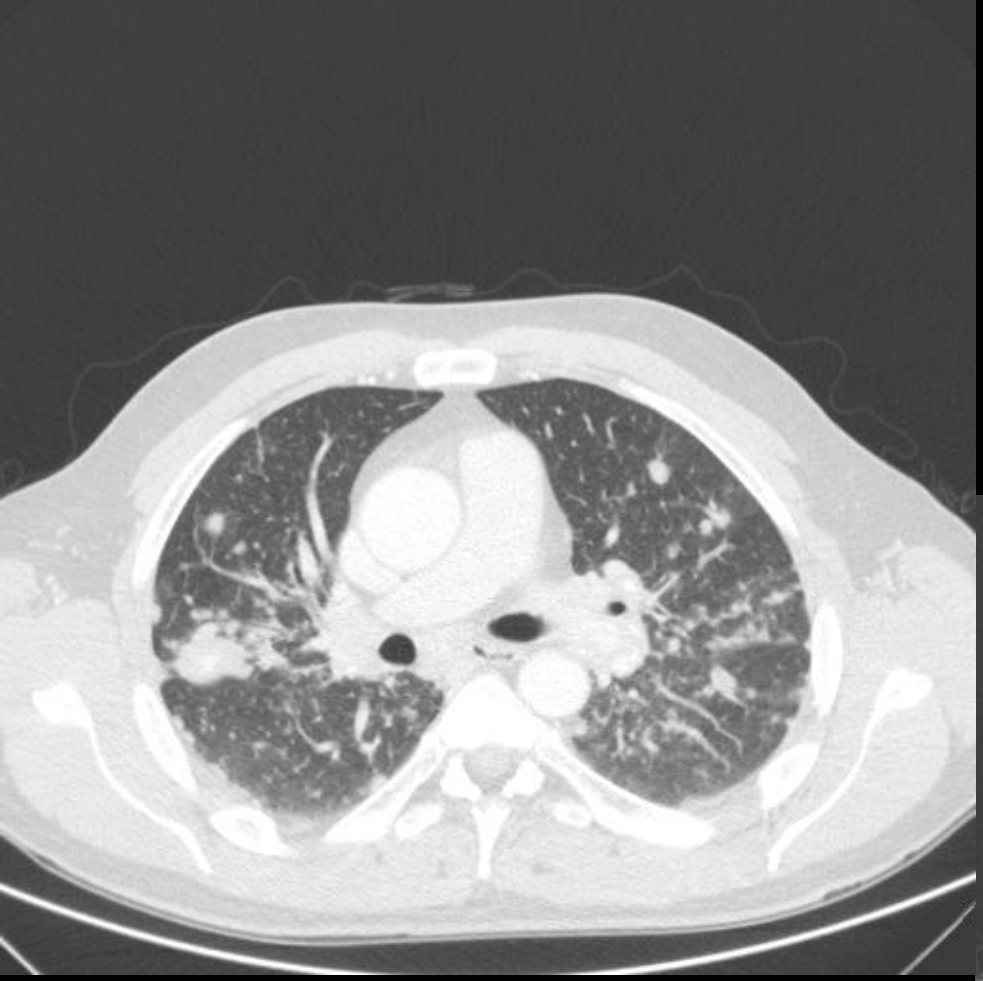
Tecnica standard a tagli fini con ricostruzione

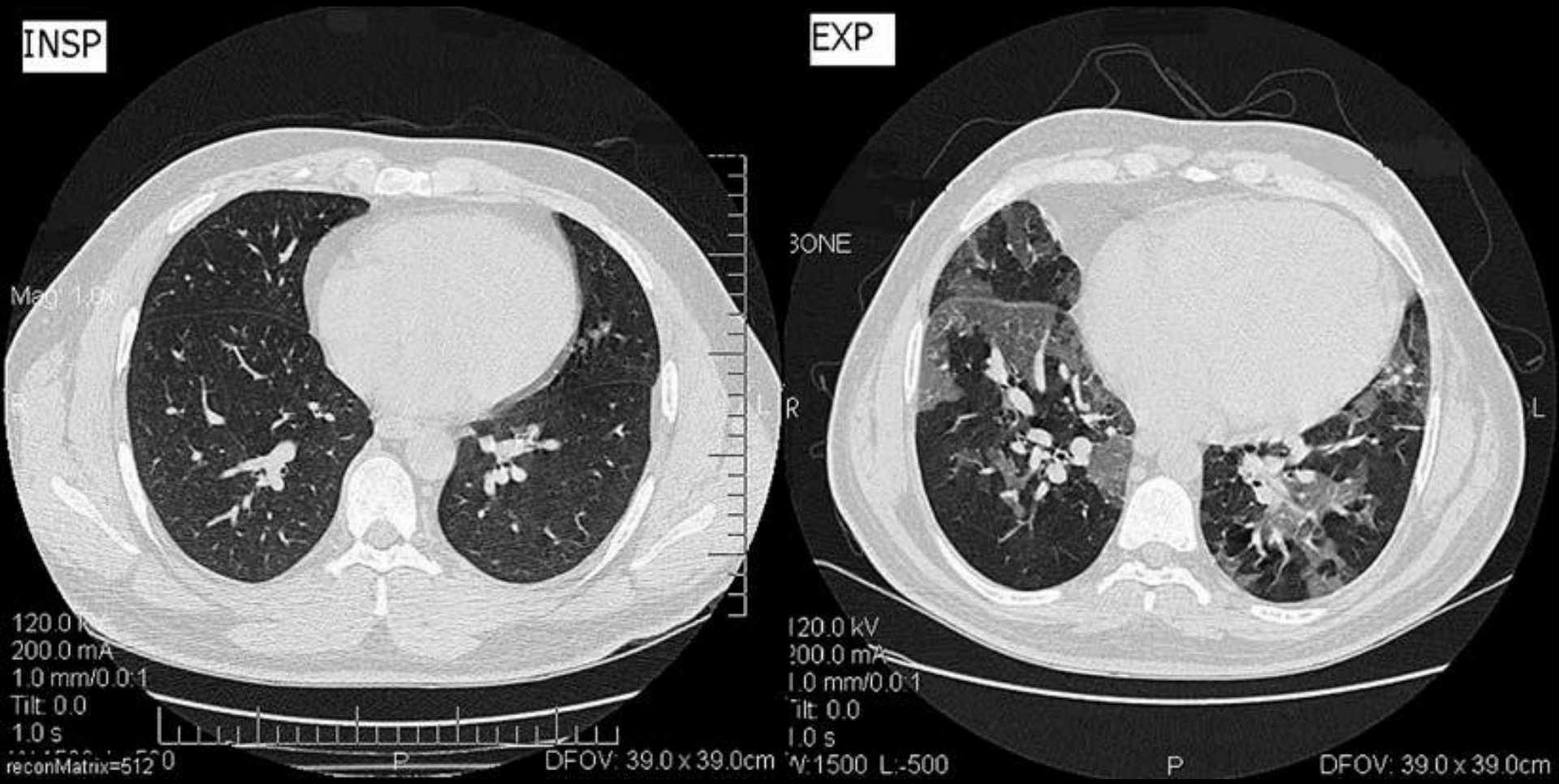
Immagini in ispirio profondo, ev. espirio (air trapping nella bronchiolite, alveolite allergica), ev. prono

Diagnosi definitiva: alterazioni patognomiche (tipo UIP) per fibrosi polmonare idiopatica

Diagnosi suggestiva: Sarcoidosi, alveolite allergica, neoplasia, LAM, istiocitosi polmonare di Langerhans

Diagnosi non chiara: alterazioni fibrotiche diffuse




INSP
EXP
BONE
120.0 kV
200.0 mA
1.0 mm/0.0:1
Tilt: 0.0
1.0 s
reconMatrix=512
P
DFOV: 39.0 x 39.0cm
W:1500 L:-500

Il ruolo della broncoscopia flessibile

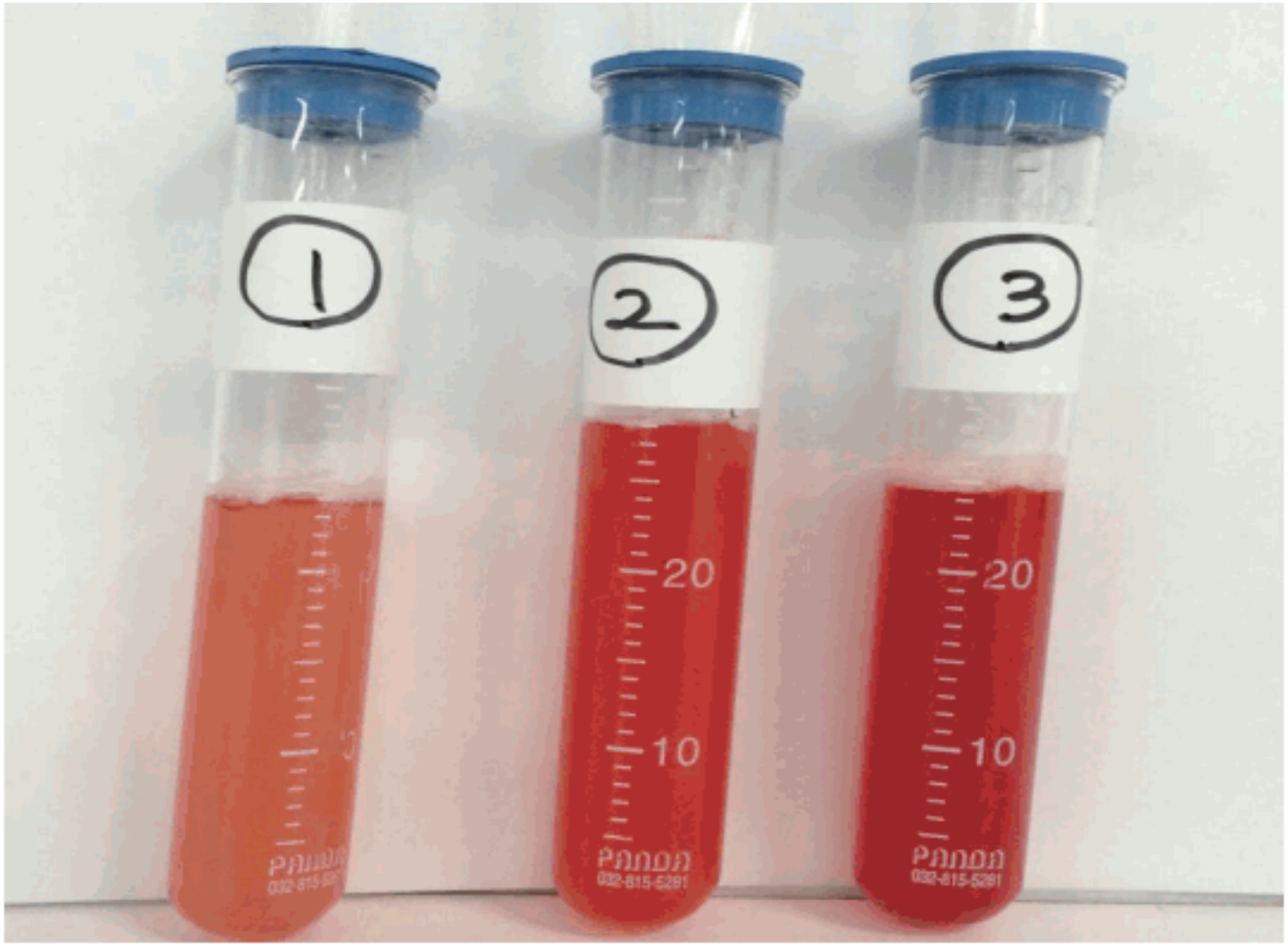
Soprattutto indicata per **lesioni broncocentriche e perilinfatiche**: Sarcoidosi, COP, alveolite allergica, linfangiosi carcinomatosa, LAM, istocitosi di Langerhans (CD1a), malattie eosinofiliche, emorragia alveolare,

Meno adeguate: IPF (resa solo del 20%, NSIP resa 60%),

BAL: cellularità totale, differenziazione (linfociti, neutrofili, eosinofili, cisti di lipidi, emosiderina, cristalli birifrangenti), rapporto CD4/CD8 (elevato Sarcoidosi)

Biopsie transbronchiali: 2-4 mm, artefatti da pinza, difficoltà di valutare l'architettura del parenchima

EBUS: istologia di linfonodi



BAL in emorragia alveolare diffusa

La chirurgia: attuale gold standard

Toracoscopia videoassistita (**VATS**) in anestesia generale con ventilazione unilaterale

Diagnostico in ca 80-90% dei casi

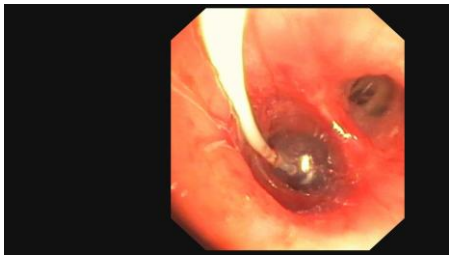
Complicazioni:

Esacerbazione respiratoria nei 30 giorni seguenti

Mortalità fino 9% (media 3%) prob. Su barotrauma su ventilazione unilaterale

Controindicazioni: ipertensione polmonare, interstiziopatia in peggioramento o stadio molto avanzato, polimorbidità, ipossiemia rilevante

Nuove tecniche: criobiopsie transbronchiali



Broncoscopia rigida in anestesia generale

Protezione con palloncino (Fogarty, bronchialblocker)

Criobiopsie (con CO_2 compresso con temp. < -40)

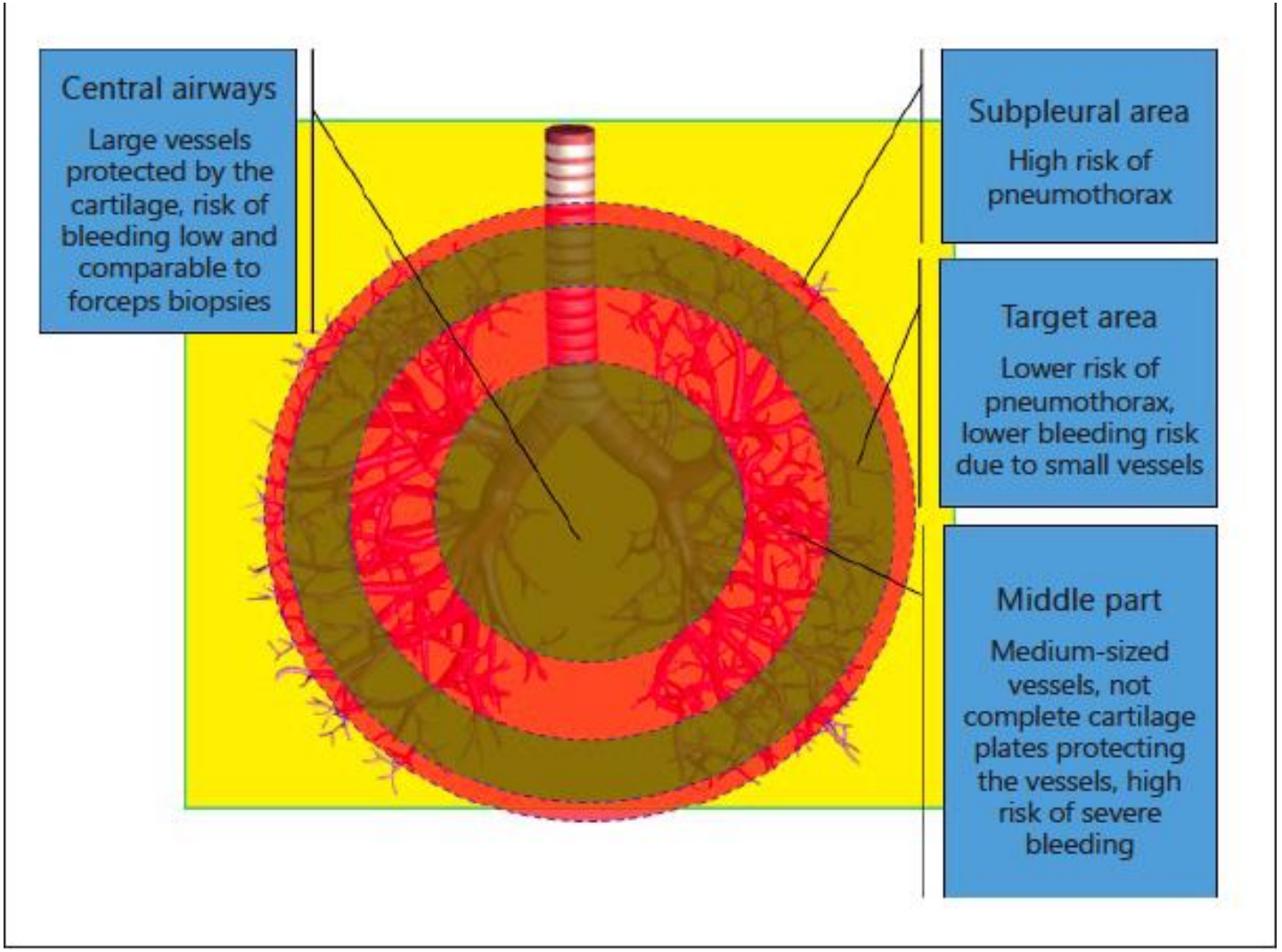
3-5 biopsie in due segmenti differenti nello stesso lobo

Diagnostico in ca. 80% dei casi

Mortalità 0.3 %, complicazioni **pneumotorace** 9.5%, **sanguinamenti endobronchiali** moderati fino a 16% nessuno con outcome severo in letteratura.

Controindicazioni: FVC <50%, DLCO < 35%, ipertensione polmonare, TC <50000, O2 terapia >2l

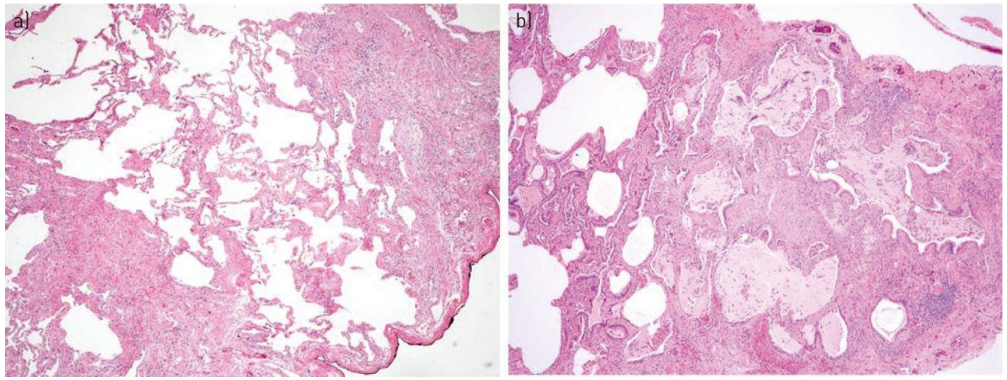
Nuove tecniche: criobiopsie transbronchiali



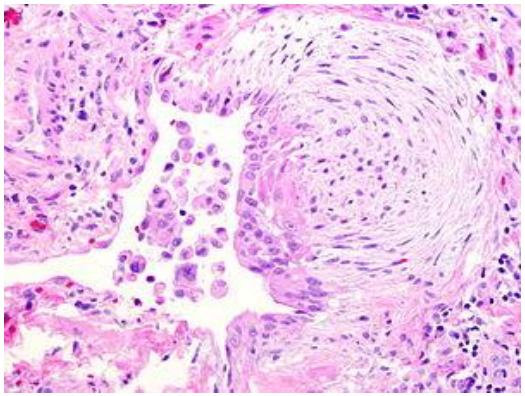
Istologia

Maggiore è il tessuto più accurata è la caratterizzazione istologica della patologia

Pattern UIP: architettura molto eterogenea, densamente fibrotico con honeycombing e foci fibroblastici



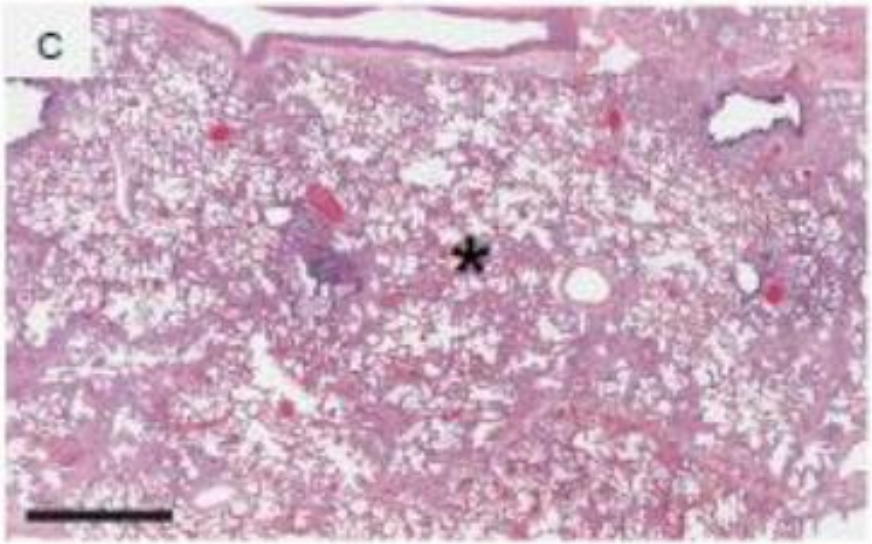
UIP: honey combing

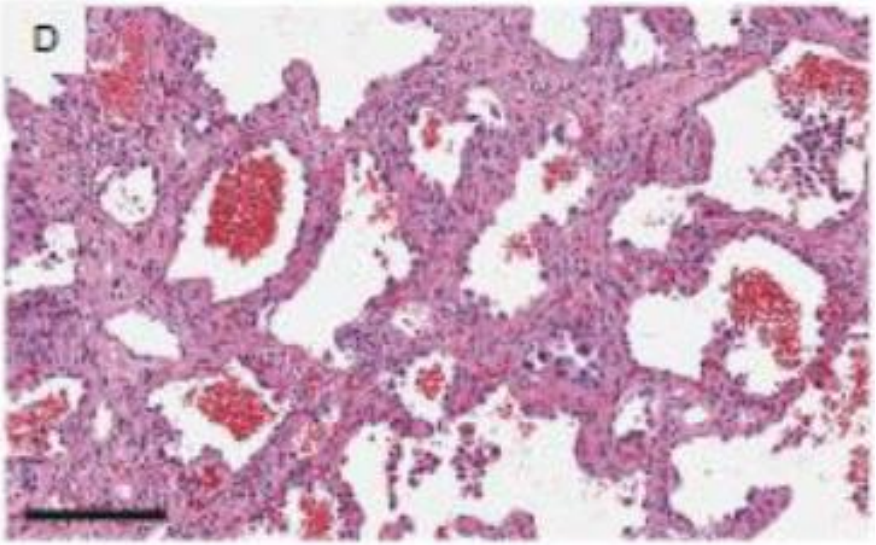


UIP: fibroblastic foci

Istologia

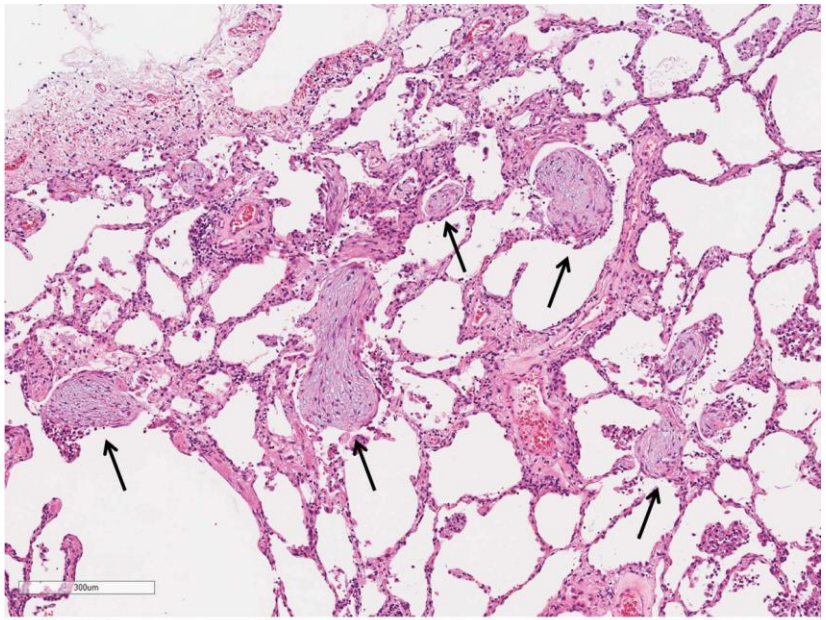
Pattern NSIP: architettura molto omogenea, meno fibrotico con infiltrazione linfocitaria



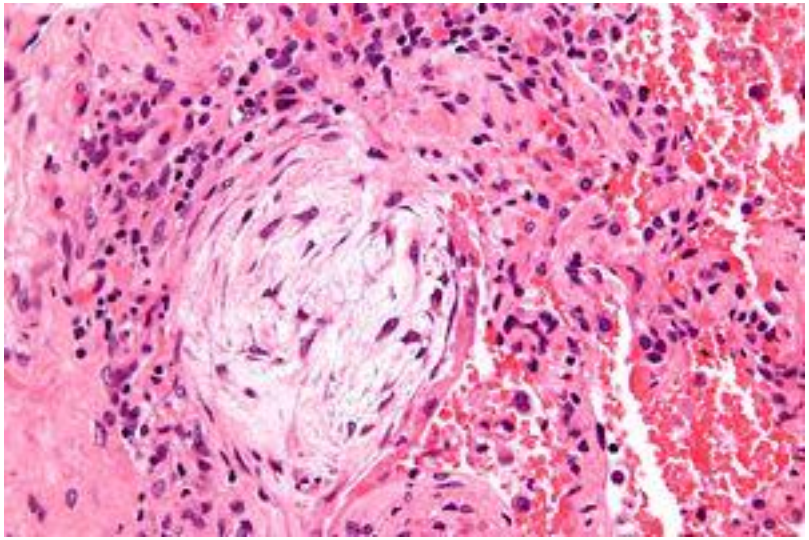


Istologia

Pattern OP: riempimento patchy degli alveoli e bronchioli con plugs di tessuto connettivo (corpi di Masson)



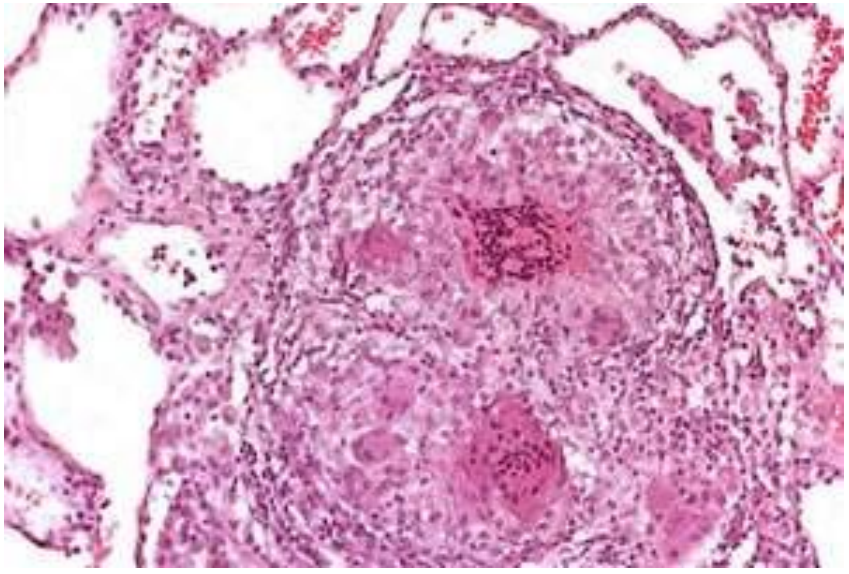
Organizing pneumonia

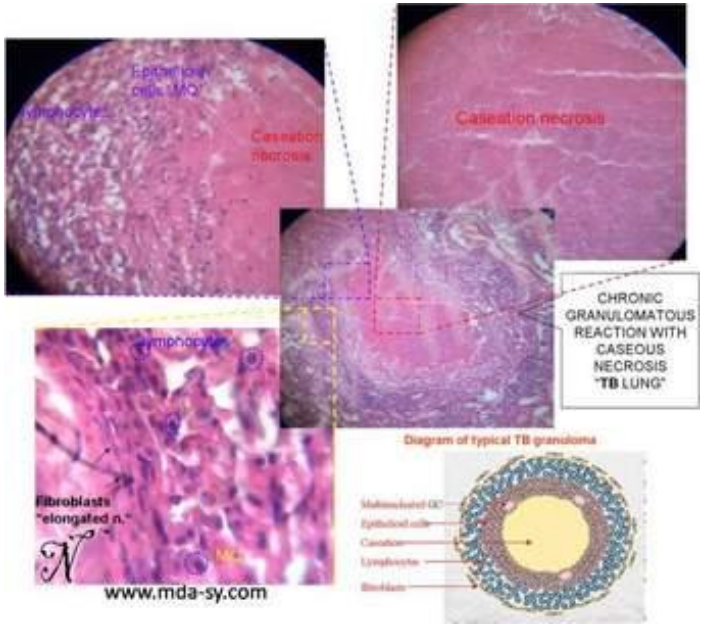


Istologia

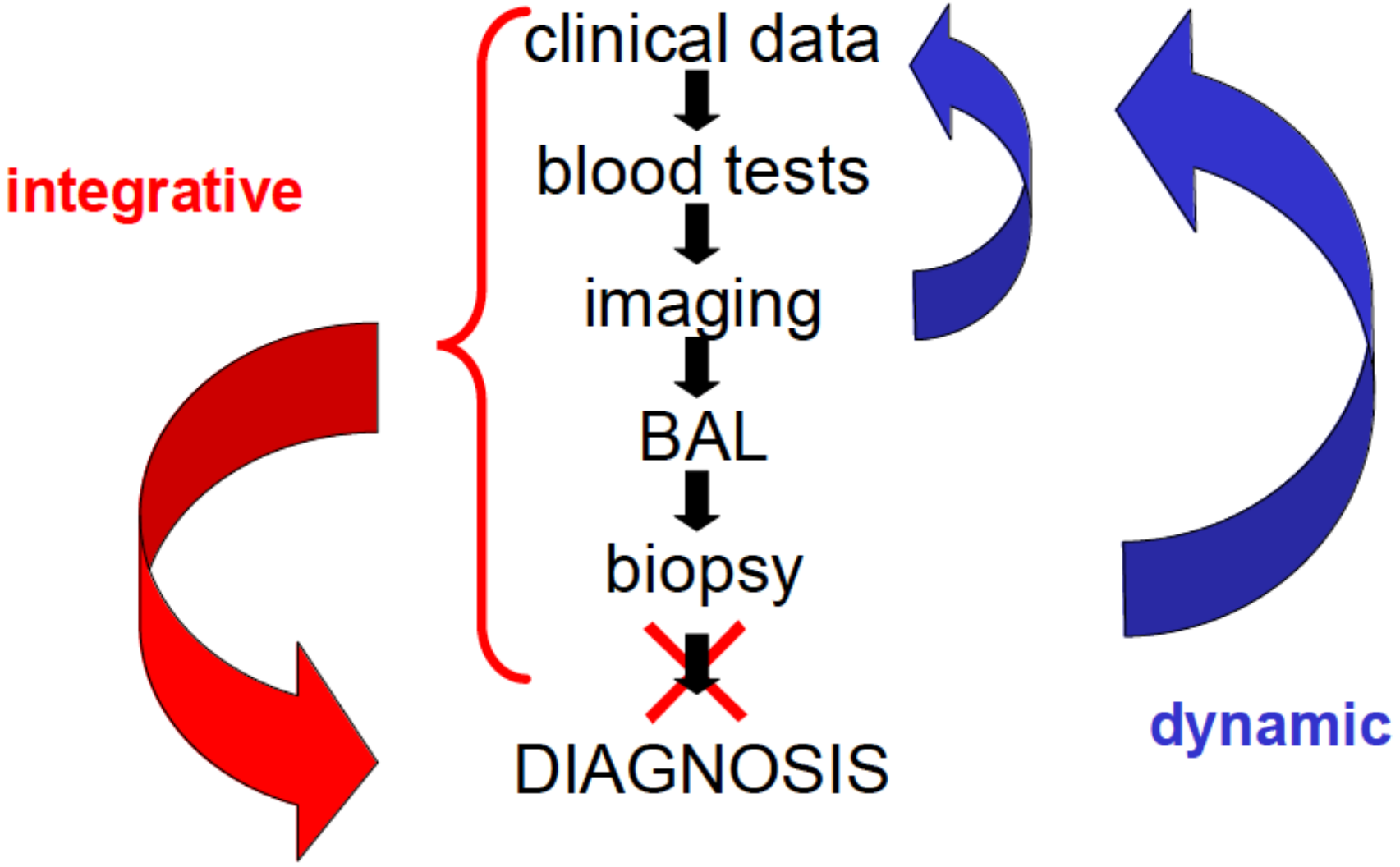
Pattern granulomatoso:

Granulomi ben formati (Sarcoidosi, Berilliosi), non ben formati (polmonite ipersensitiva), diffusamente granulomatosa (farmacoindotta), infettiva (TBC)





DIAGNOSTIC PROCESS



Discussione multidisciplinare: l'attuale gold standard per la diagnosi nei casi difficili e non chiaramente classificabili

Pneumologo/reumatologo/clinico

Radiologo dedicato

Patologo dedicato

Elaborazione consensuale di una diagnosi

Rielaborazione costante secondo decorso

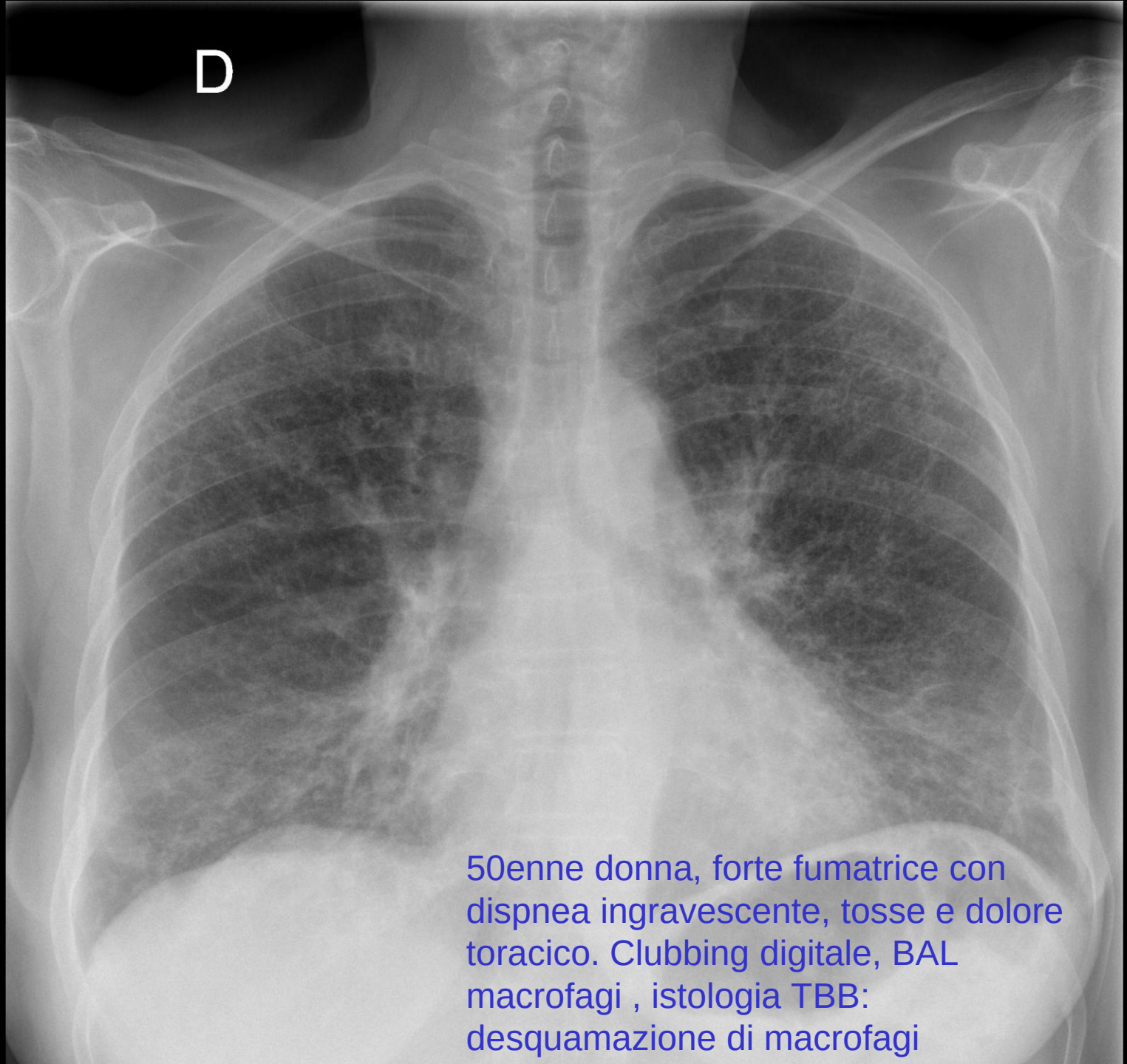
Interstiziopatie legate al fumo

RB-ILD: interstiziopatia-bronchiolite del fumatore

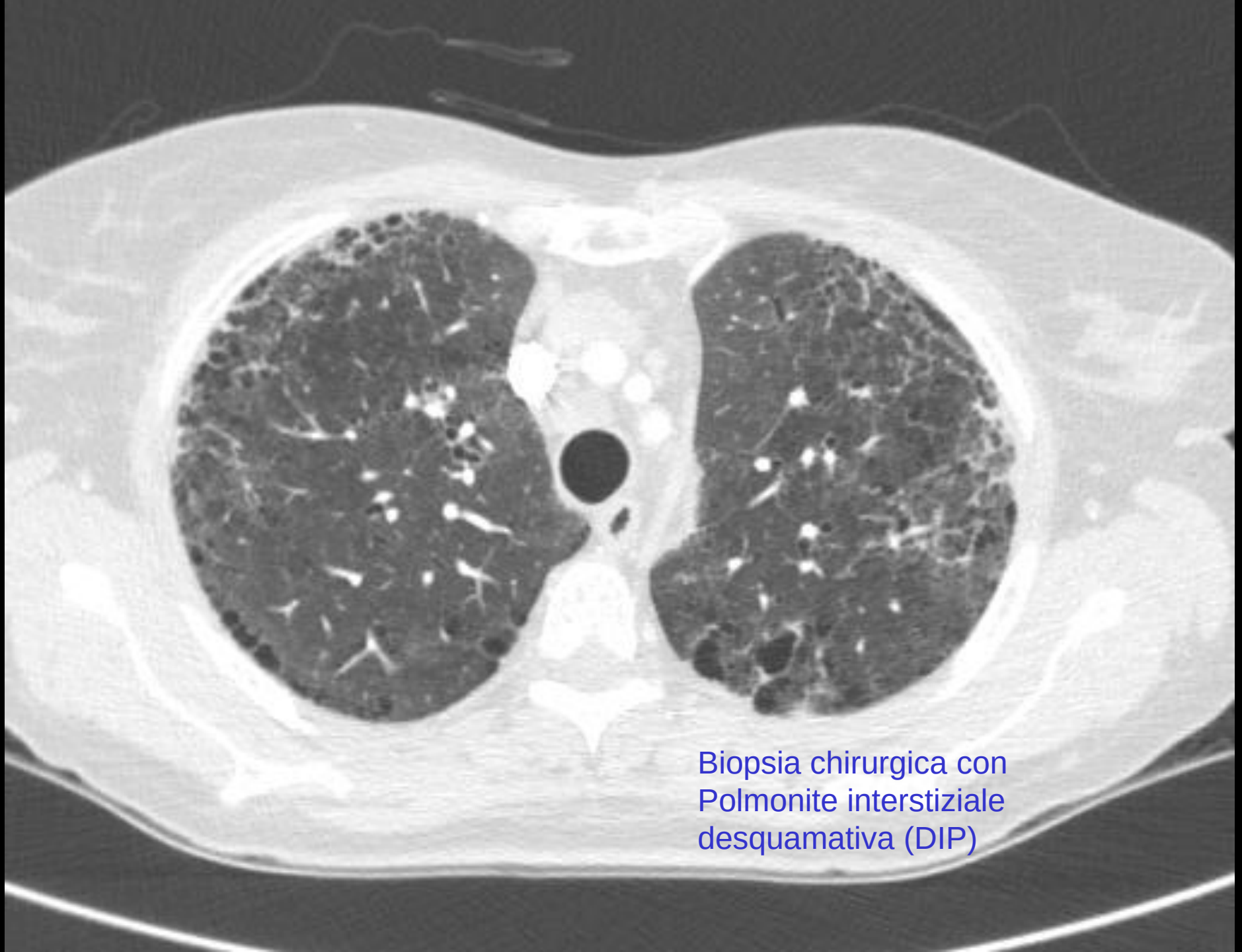
DIP: polmonite interstiziale desquamativa

PLCH: istiocitosi polmonare di Langerhans

Insorgenza: giovane-media età



50enne donna, forte fumatrice con dispnea ingravescente, tosse e dolore toracico. Clubbing digitale, BAL macrofagi , istologia TBB: desquamazione di macrofagi



Biopsia chirurgica con
Polmonite interstiziale
desquamativa (DIP)

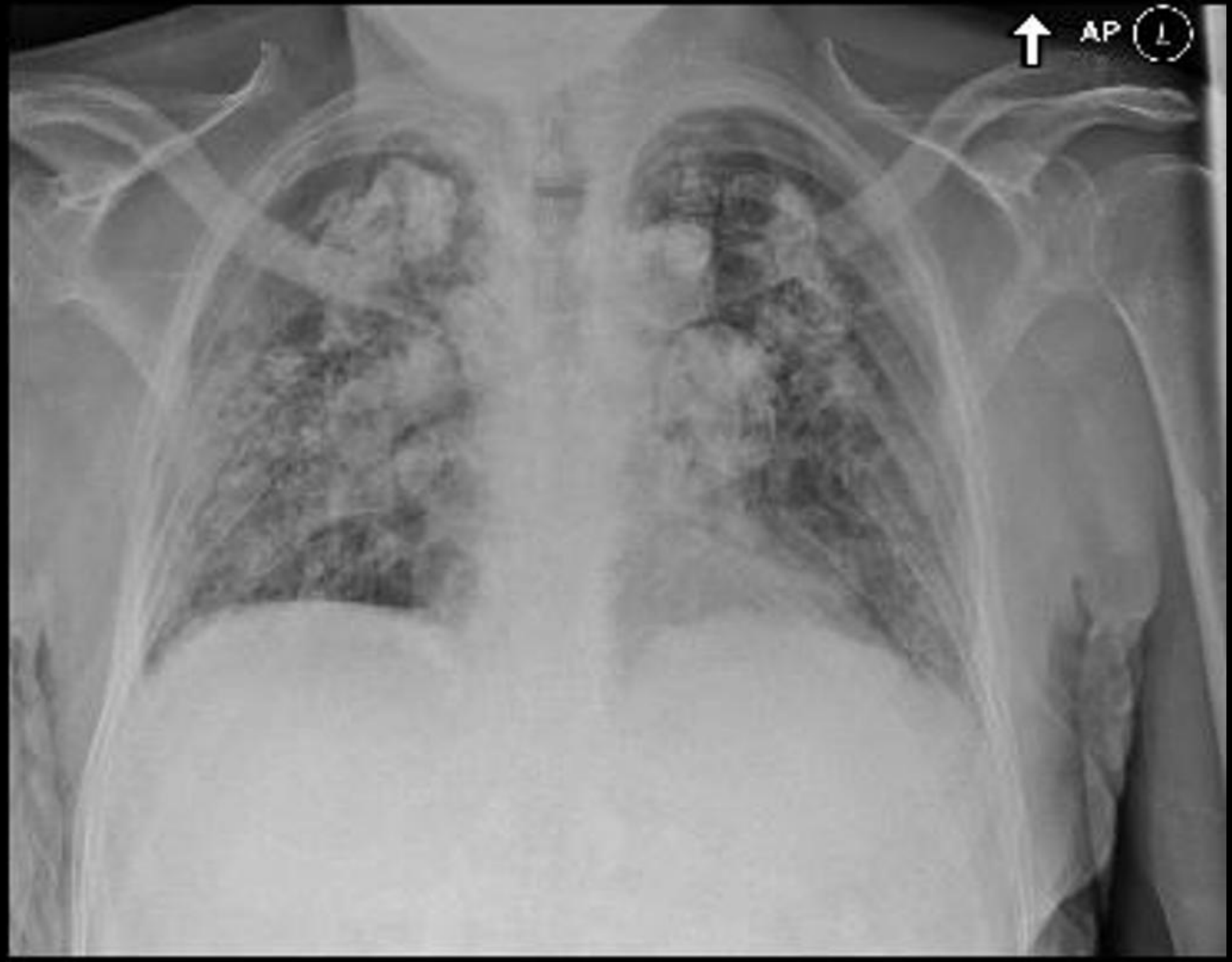
Ottimo decorso con stop nicotina e inizialmente steroidi

Interstiziopatie occupazionali (pneumoconiosi)

Silicosi

Asbestosi

Berilliosi (molto simile alla Sarcoidosi)


AP
L

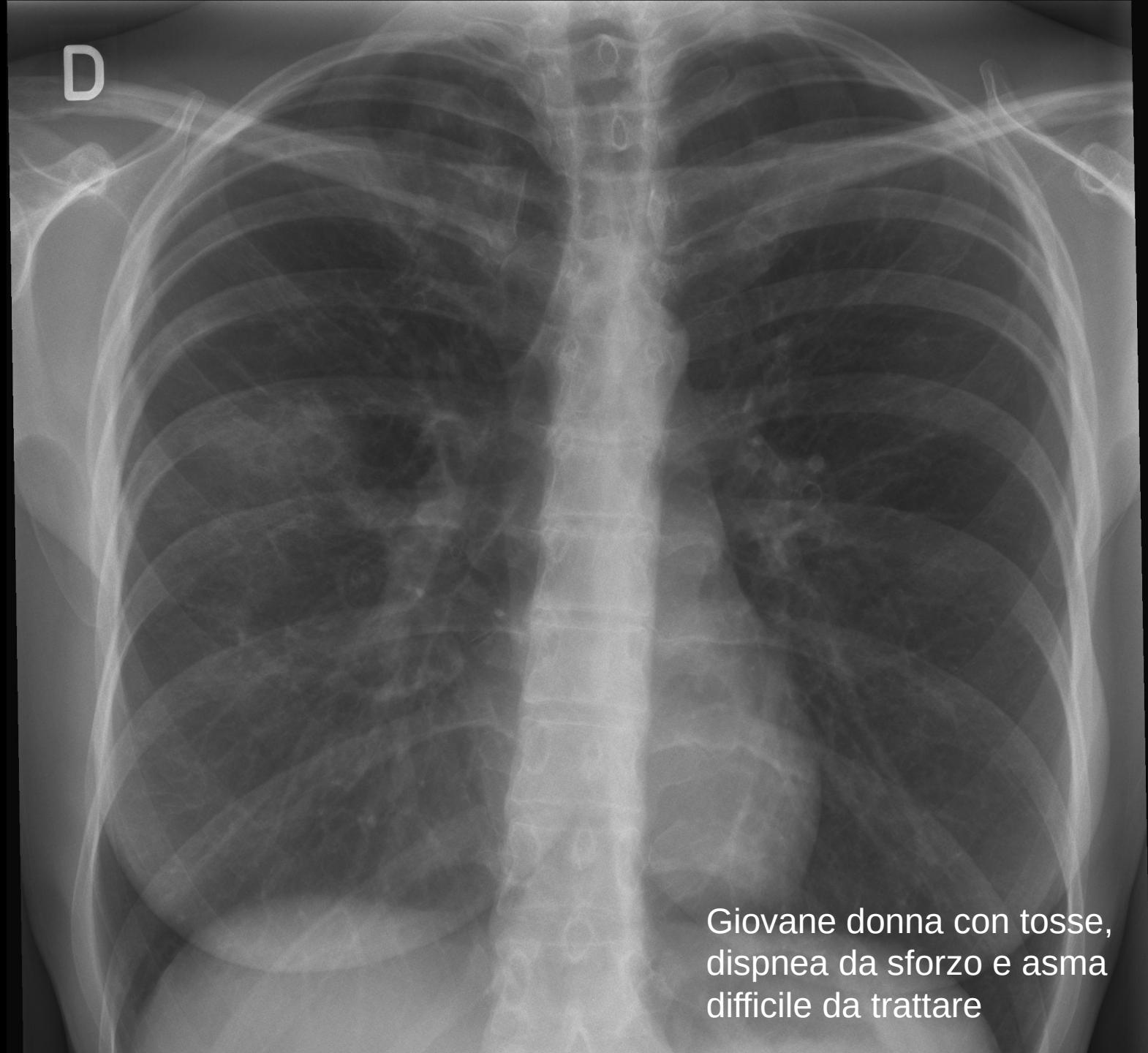
Malattie eosinofiliche

Polmonite eosinofilica acuta (AEP)

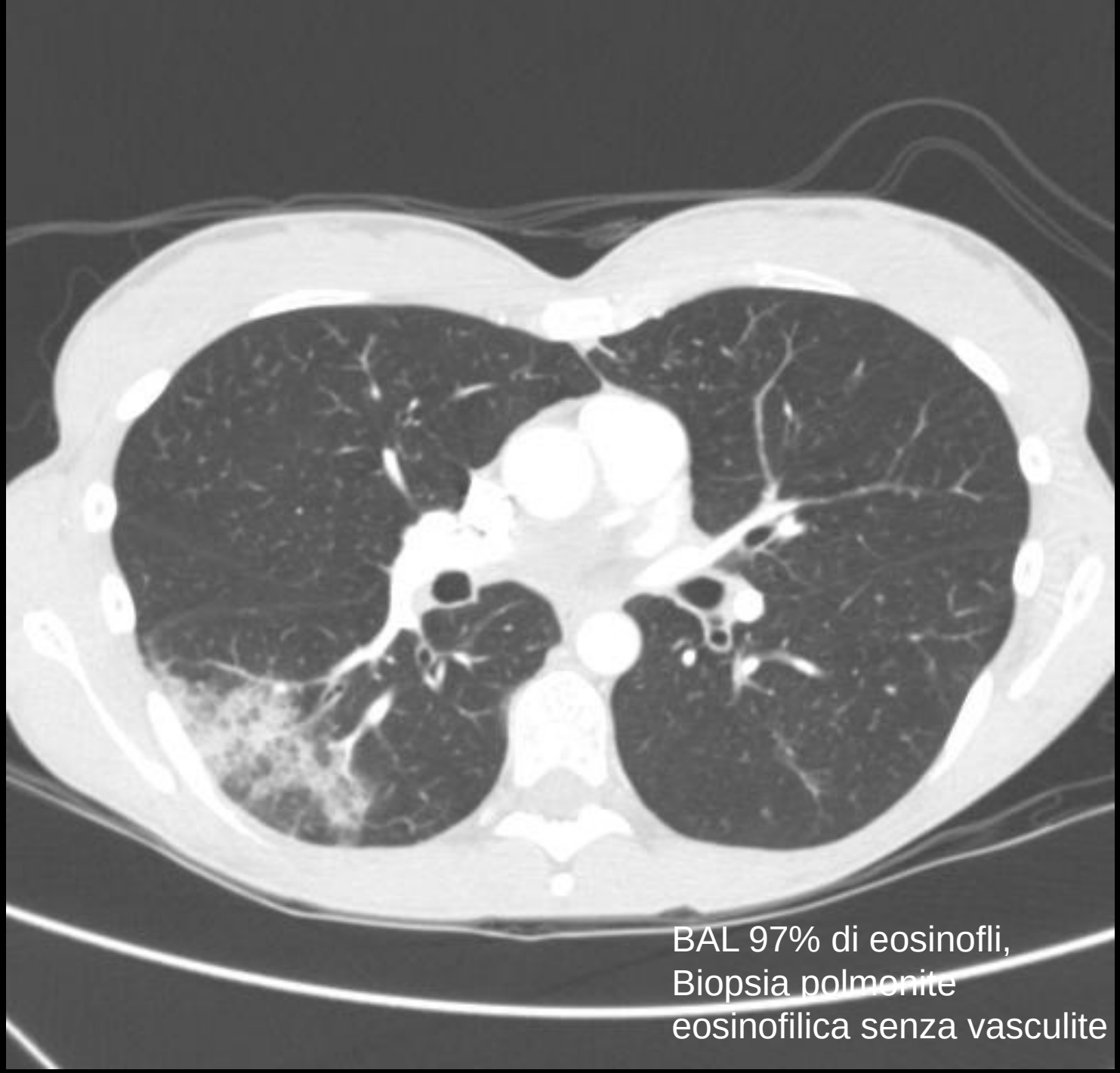
Polmonite eosinofilica cronica (CEP)

Compartecipazione nel contesto di una sindrome ipereosinofilica (HES)

DD: malattie parassitarie tropicali, reazioni farmacologiche (Kubicina), raramente alveoliti allergiche o DIP (fino a 18%)



Giovane donna con tosse, dispnea da sforzo e asma difficile da trattare

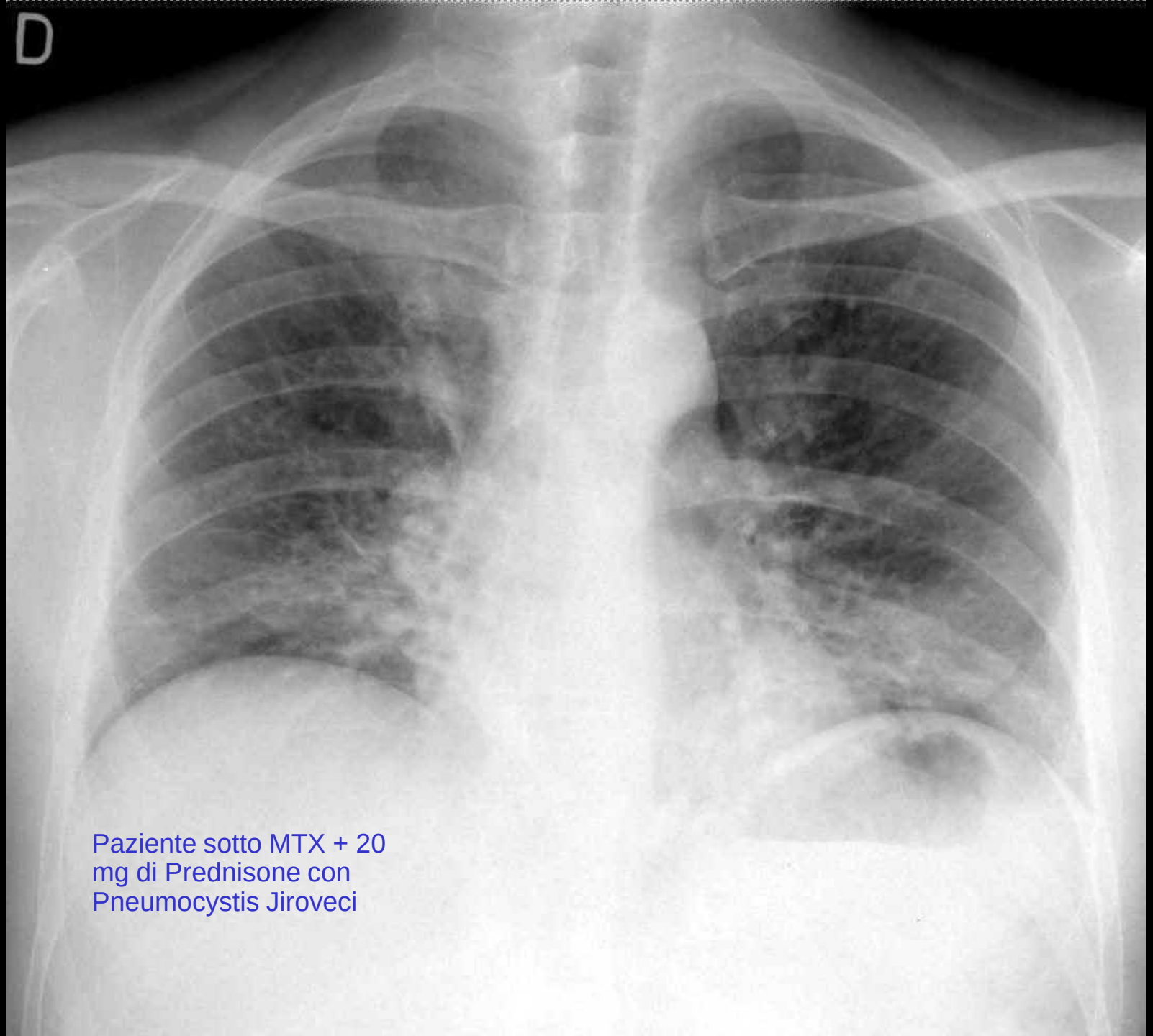

BAL 97% di eosinofli,
Biopsia polmonite
eosinofilica senza vasculite

Interstiziopatie infettive o postinfettive

Pazienti immunosopressi

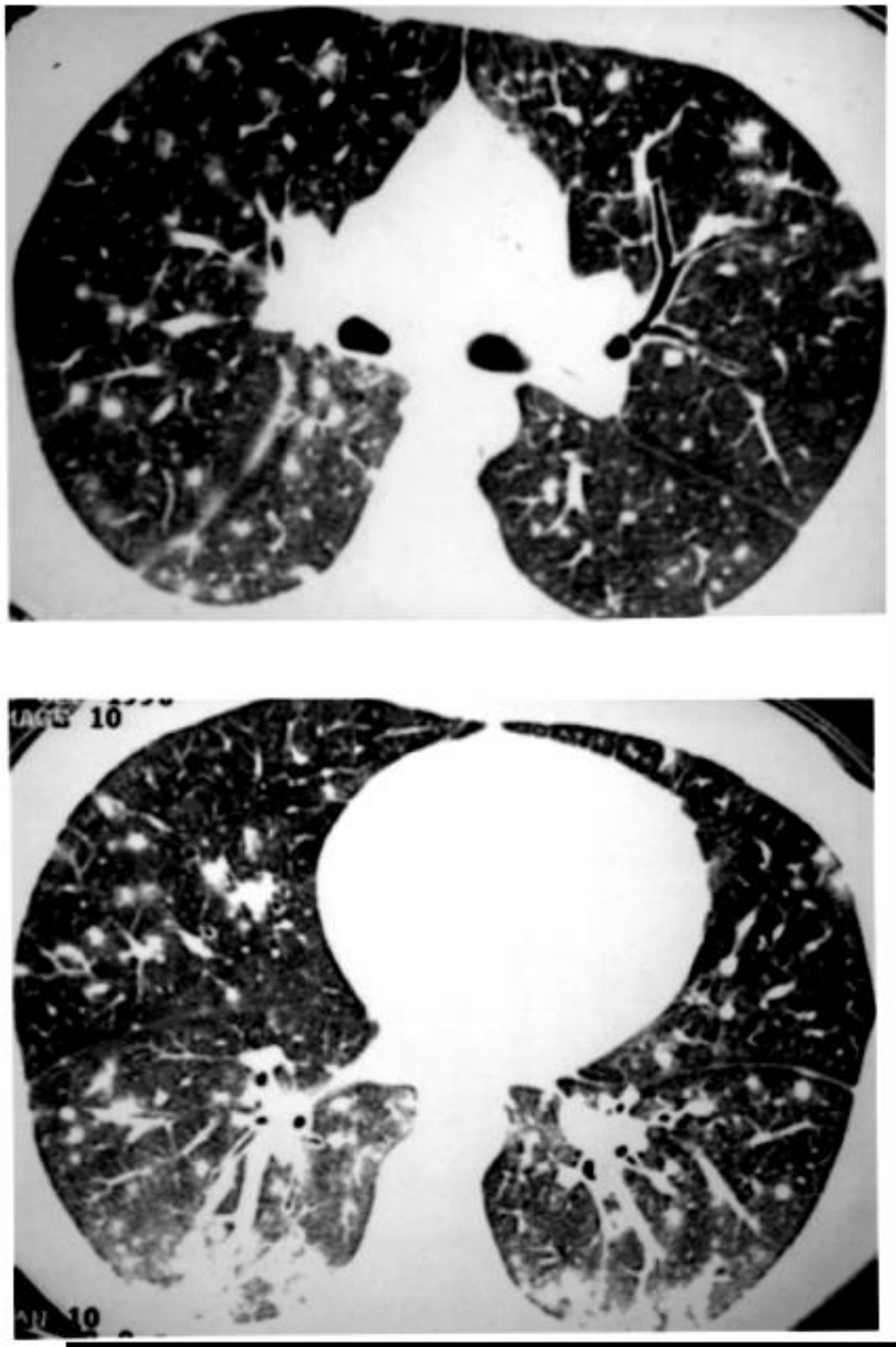
Terapia immunosopressiva moderata cronica

Stato da polmonite a varicella o altre infezioni



Paziente sotto MTX + 20 mg di Prednisone con Pneumocystis Jiroveci

Varicella pneumonitis in due adulti immunocompetenti fumatori



Polmoniti ipersensitive (HP) (alveoliti allergiche esogene (EAA))

Esistono centinaia di antigeni potenziali!

Farmers lung (contadini fino a 10%)
Polmone del formaggiaio (muffe)
Allevamenti aviari (cocoriti, piccioni)
Umidificatori
Diisocianati (posto di lavoro)
Polveri di legno
Polmone da vasca di idromassaggio: (inalazione di micobatteri atipici aerosolizzati)
Sigarette elettroniche: “svaping”, 520 casi USA

Polmoniti ipersensitive (alveoliti allergiche)

Patofisiologia: risposta immunitaria sproporzionata all'inalazione di polveri organiche (piu raramente inorganiche) con reazione ipersensitiva tipo III/IV che porta a infiammazione a livello del parenchima polmonare, attivate da complemento/citochine e cellule infiammatorie

Patologia: infiammazione granulomatosa non necrotizzante con infiltrati linfocitari peribronchiali, nelle forme croniche vari stadi di fibrosi

Polmoniti ipersensitive (alveoliti allergiche)

Clinica: dispnea, tosse, ev. febbre, malessere, mialgie e calo ponderale spesso intermittente secondo l'esposizione

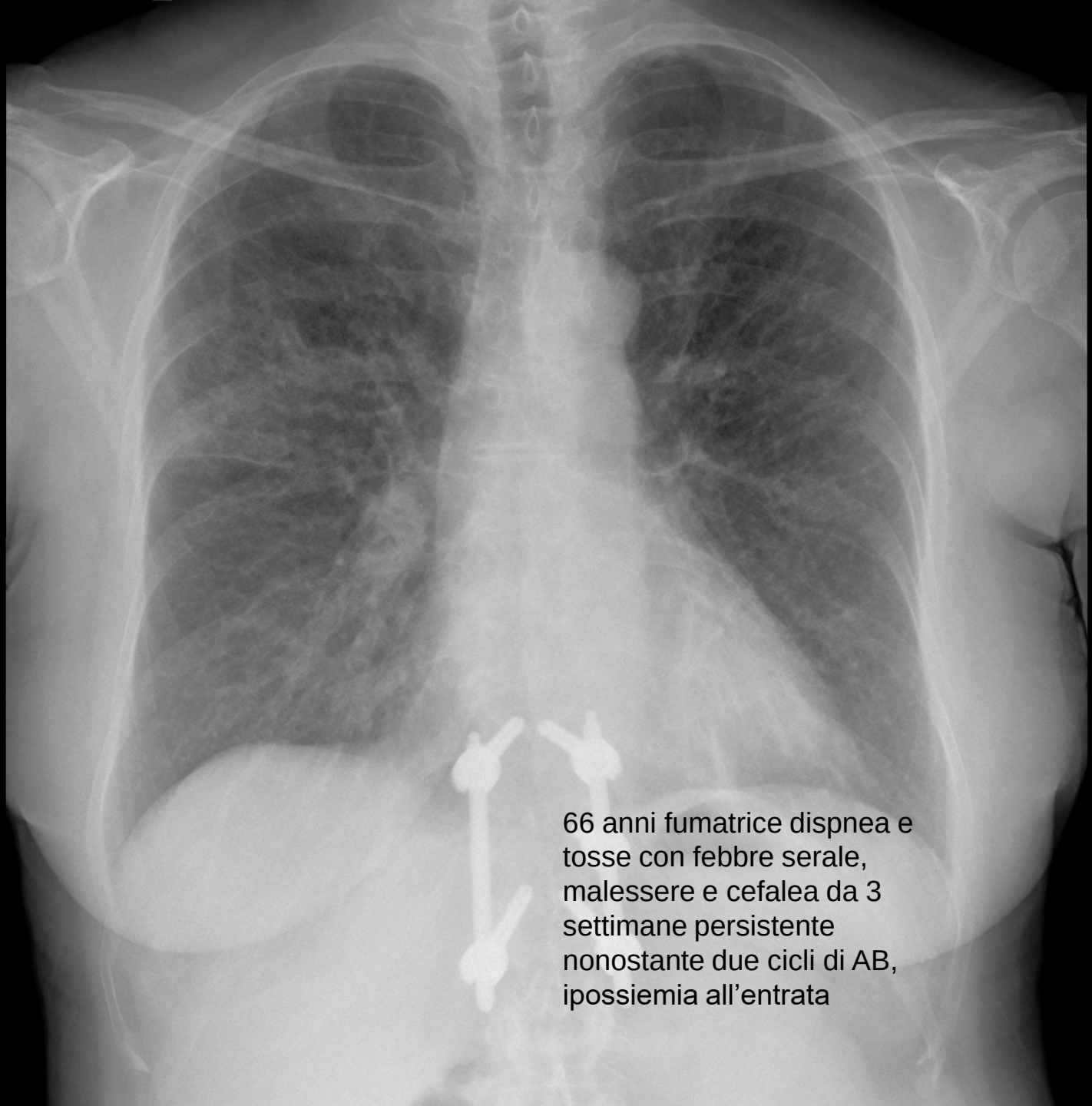
Radiologia: molto variabile con infiltrati tipo groud glass, granulomi, nel decorso alterazioni fibrotiche nei lobi superiori, noduli centro lobulari, attenuazione a mosaico HRCT in espirio)

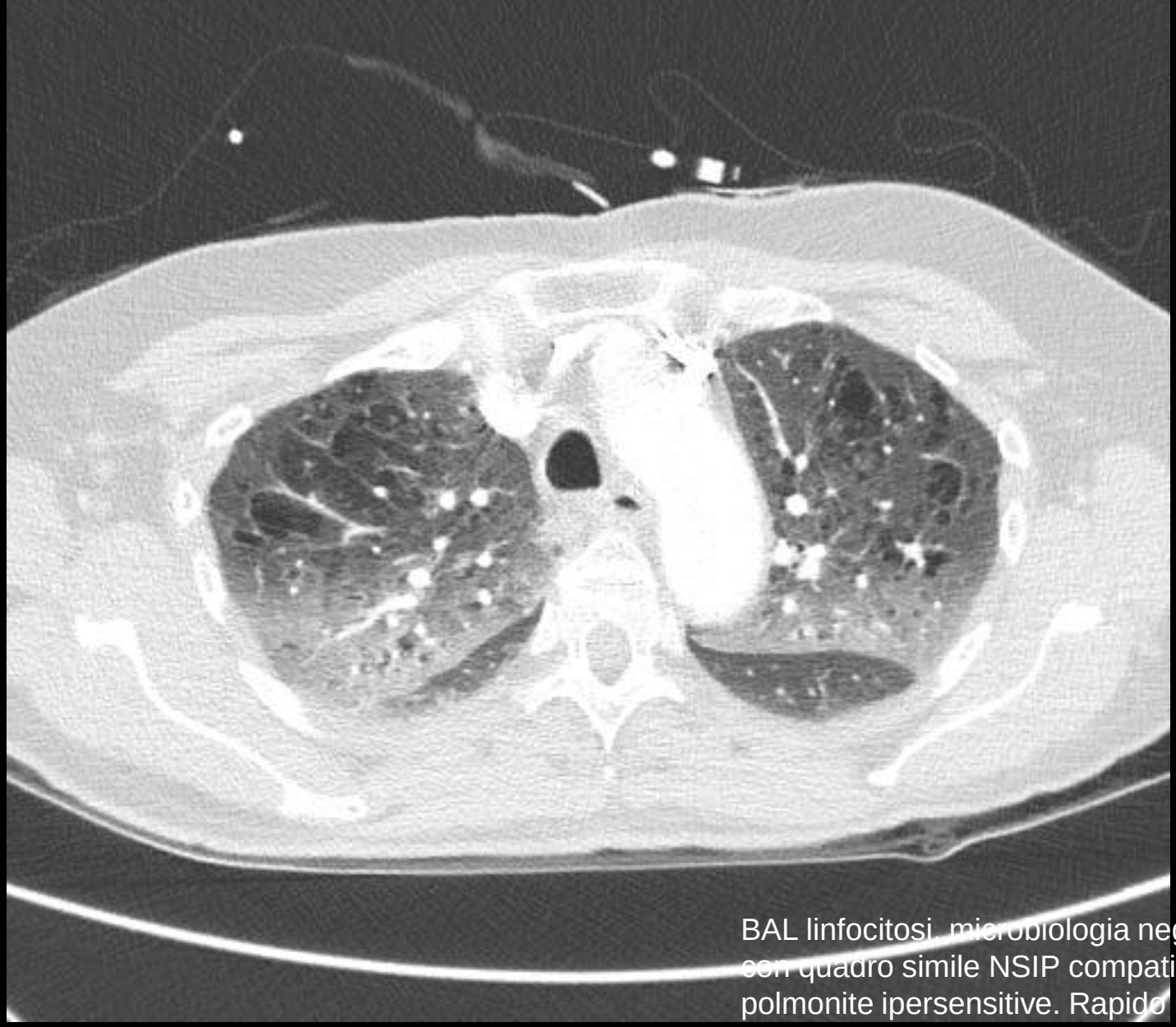
Polmoniti ipersensitive (alveoliti allergiche)

Presa a carico: identificazione dell'antigene e allontanamento della persona dall'ambiente fino a normalizzazione della situazione. Trattamento con steroidi e se necessario altri immunosopressori

Ricerca dell'Ag: questionari dedicati, indagini ambientali, precipitine (Ac IgG). Spesso non si trova

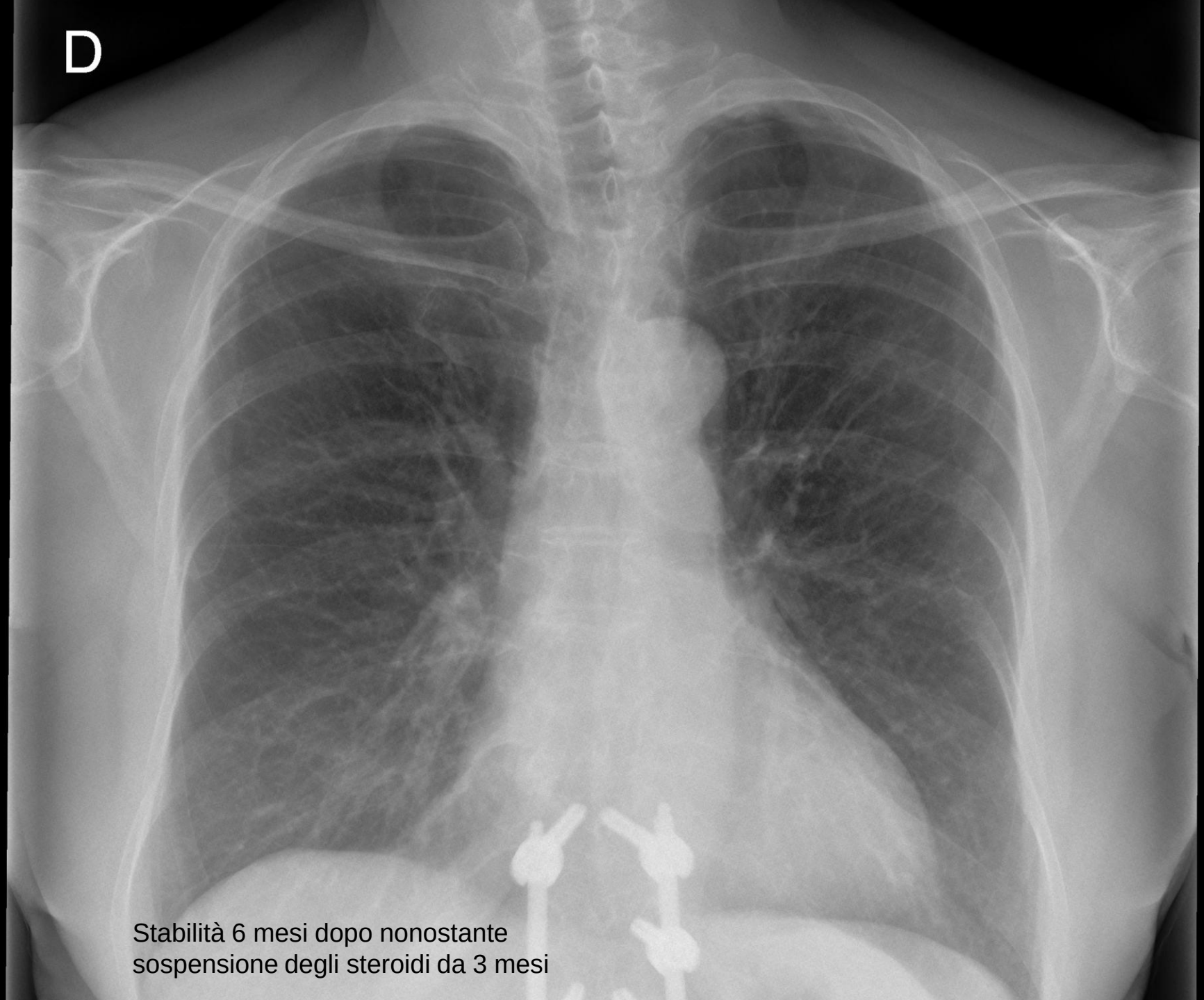
Prognosi: Se identificato Ag con allontanamento buona, altrimenti evoluzione cronica fibrosante senza terapia o a volte nonostante terapia


66 anni fumatrice dispnea e
tosse con febbre serale,
malessere e cefalea da 3
settimane persistente
nonostante due cicli di AB,
ipossiemia all’entrata



BAL linfocitosi. microbiologia negativa, TBB con quadro simile NSIP compatibile con polmonite ipersensitive. Rapido miglioramento sotto steroidi.

Esteso work-up alla ricerca dell'antigene responsabile senza esito.



Stabilità 6 mesi dopo nonostante
sospensione degli steroidi da 3 mesi

Interstiziopatie nel contesto di connettiviti e malattie reumatologiche

Artrite Reumatoide (a volte associata a quadro UIP)

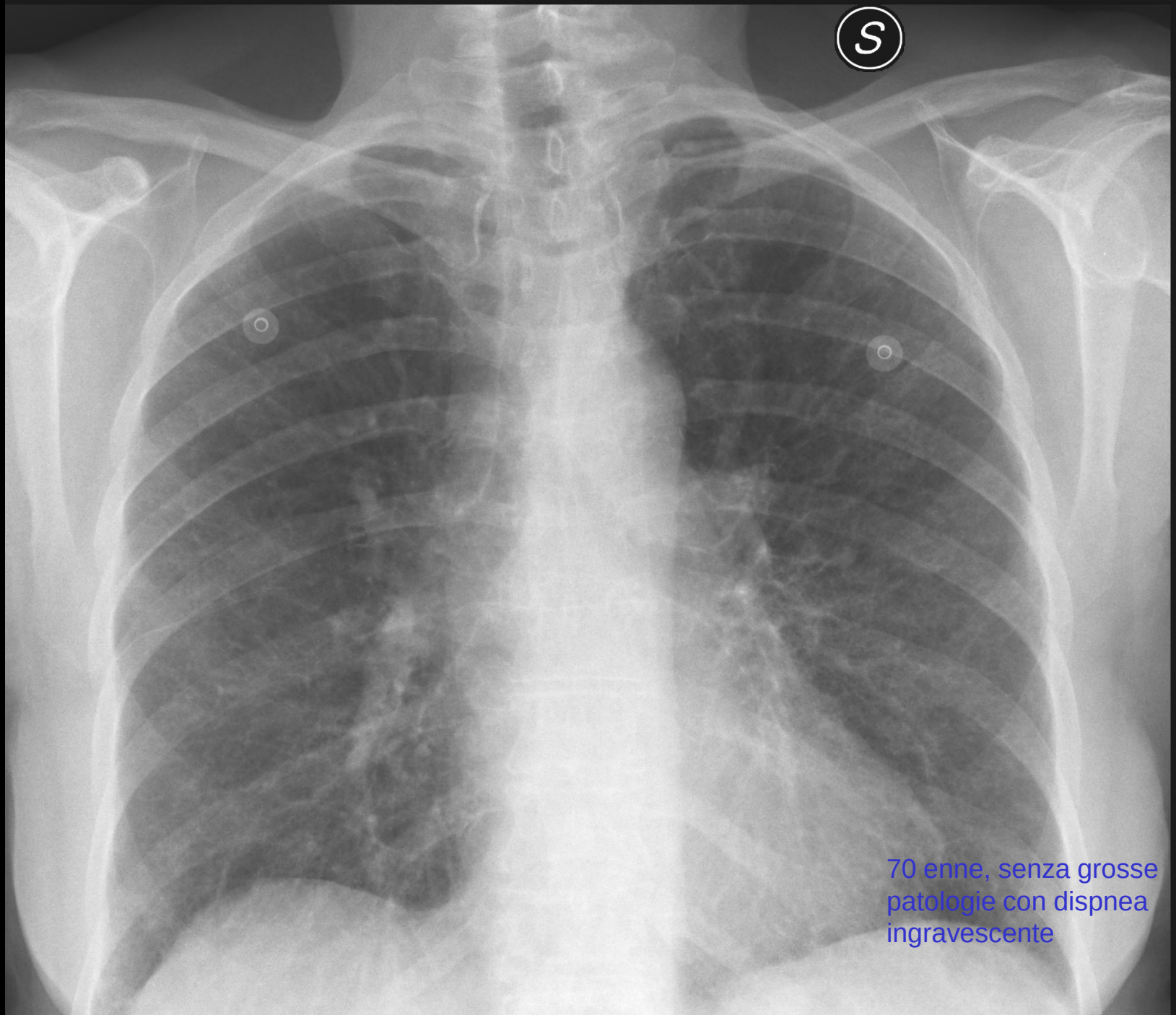
Connettiviti

Lupus (emorragia alveolare)

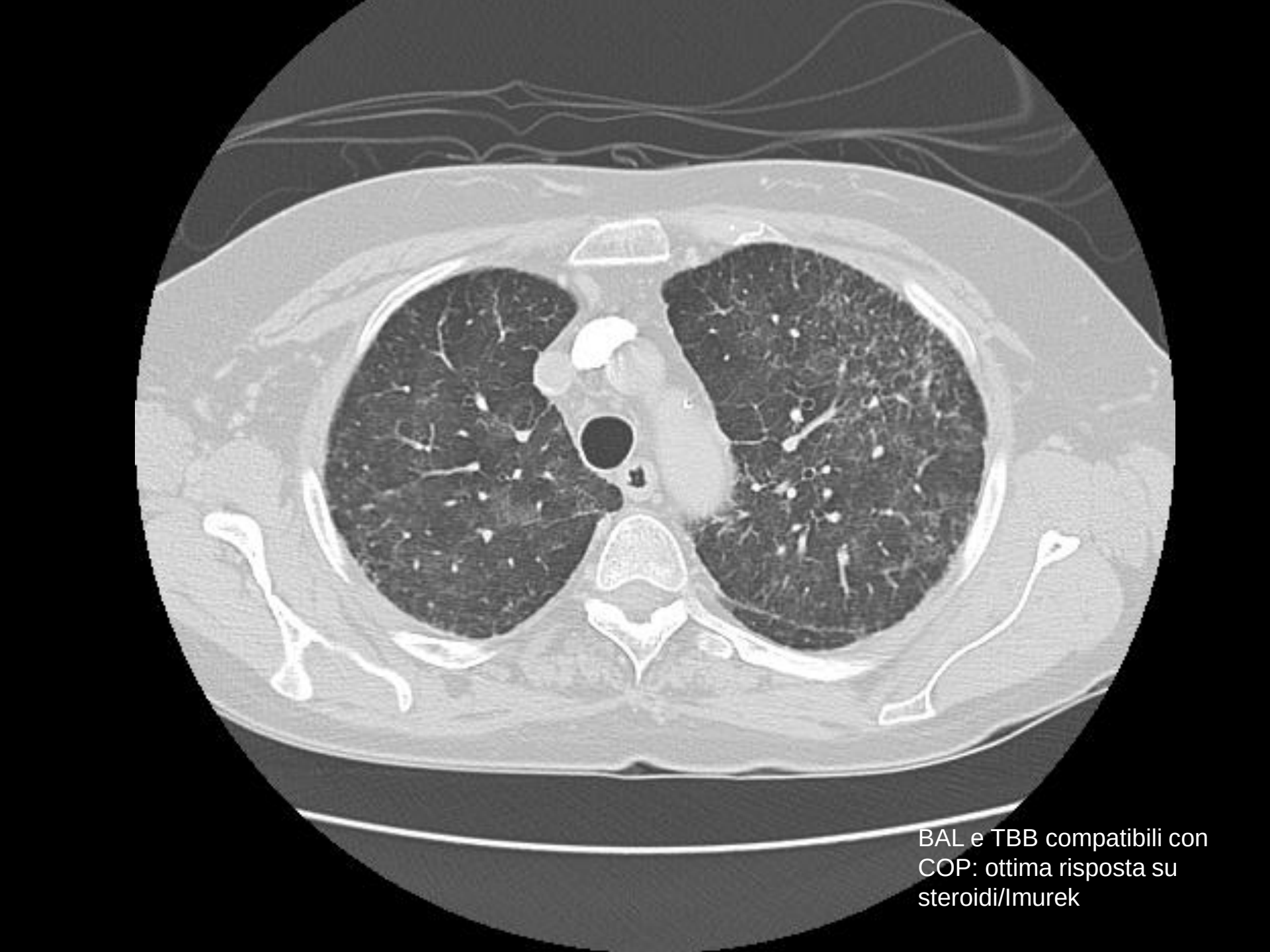
Sindrome di Goodpasture (emorragia alveolare)

Sindrome delle antisintetasi

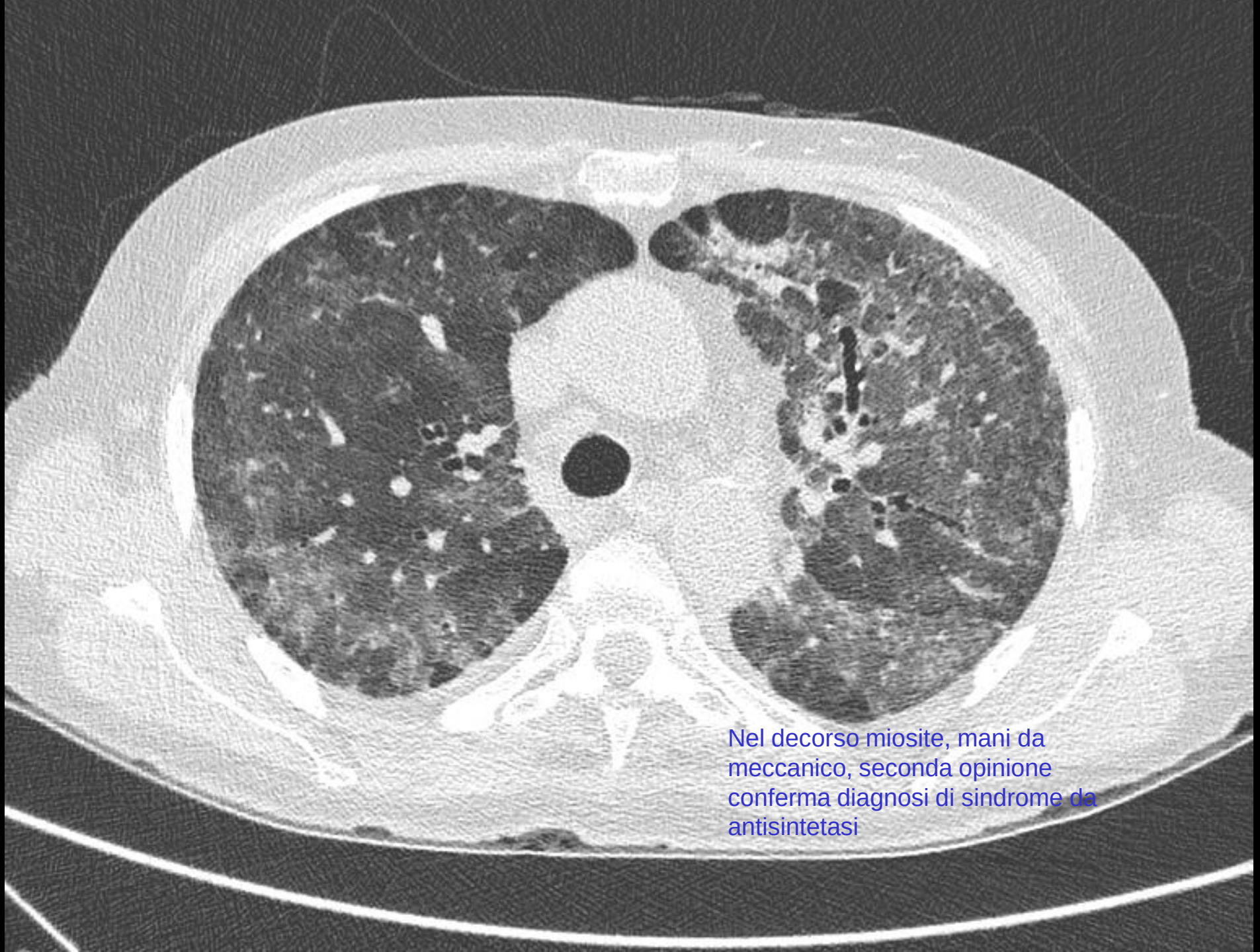
Vasculiti ANCA-associate



70 enne, senza grosse patologie con dispnea ingravescente



BAL e TBB compatibili con COP: ottima risposta su steroidi/Imurek



Nel decorso miosite, mani da meccanico, seconda opinione conferma diagnosi di sindrome da antisintetasi

Polmoniti cripogeniche e polmoniti in organizzazione secondarie

In passato **BOOP**, attualmente **COP** o **OP** secondaria legata ad una eziologia chiara

Epidemiologia: vera incidenza non nota stimata a 6-7 / 100000, tipico 5-6 decade, piuttosto non fumatori

Patofisiologia: malattia interstiziale diffusa che colpisce i bronchioli distali, i bronchioli respiratori, dotti alveolari e parete alveolare (infiltrazione linfoplasmocitaria della parete). Produzione di tessuto granulare con fibroblasti/myofibroblasti in collagene con o senza polipi endoluminali (**corpi di Masson**)

Polmoniti cripogeniche e polmoniti in organizzazione secondarie

Tipologia: 56-68% di origine criptogenica (CAVE: anamnesi)

Forme secondarie: malattie reumatologiche, forme farmacoindotte, postinfettive, IBD, aspirazioni

OP come caratteristica istologica concomitante in altre patologie: Linfomi, tumori, altre ILD, irradiazione

Sintomi: subacuti, con tosse, dispnea, febbre, perdita di peso e malessere che si sviluppa in settimane. Auscultazione con crepitii ispiratori (74%), clubbing < 5% (25% esame completamente normale)

Polmoniti cripogeniche e polmoniti in organizzazione secondarie

Radiologia: quadro tipico con infiltrati di tipo alveolare che «mimano» una polmonite che posso essere focali, patchy o diffusi (ground glass), distribuzione tipicamente periferica. HRCT di solito mostra una malattia ben piu estesa e diffusa

Laboratorio: aspecifico (per escludere malattie sistemiche), spesso VES molto elevata (<80-100

Funzione polmonare: moderata restrizione (ogni tanto ostruzione) e disturbo della diffusione

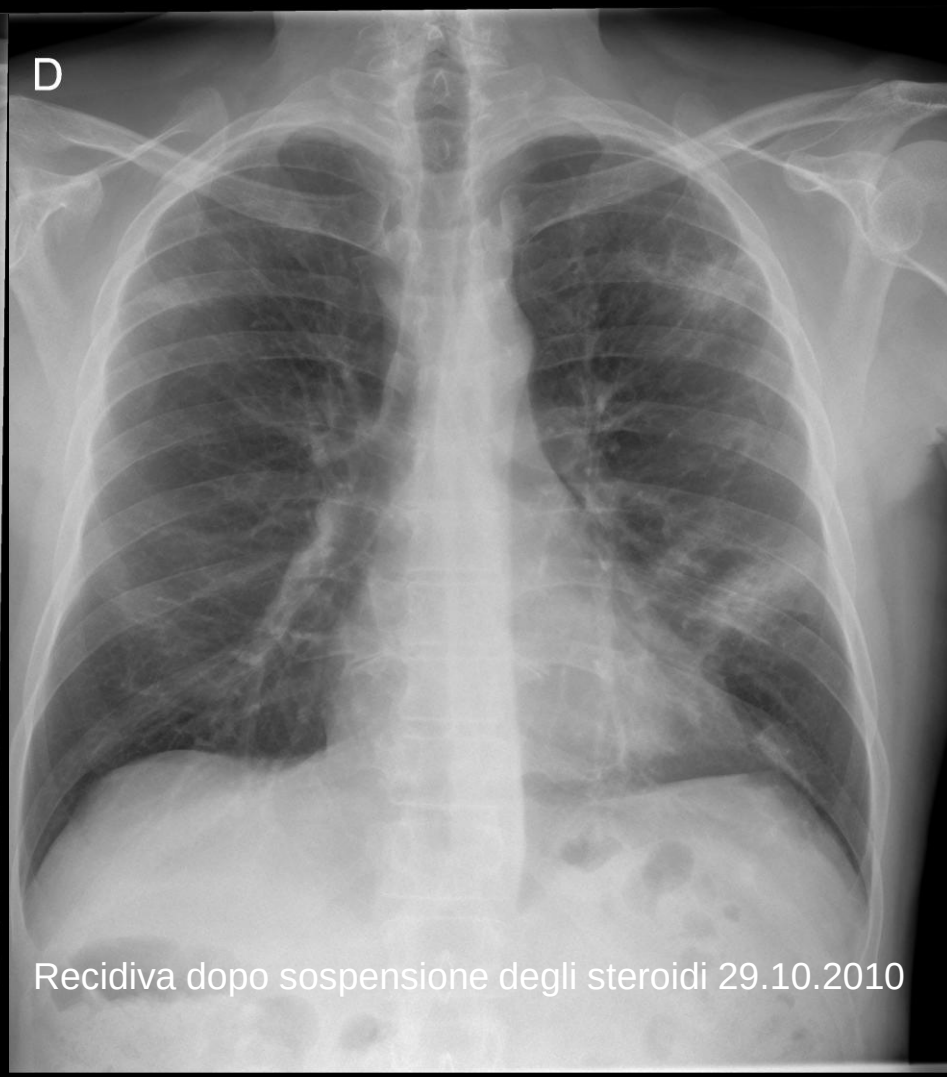
BAL non specifica (mixed pattern), **TBB** spesso diagnostiche (ma non sempre sufficienti per escludere altri processi)

Polmoniti cripogeniche e polmoniti in organizzazione secondarie

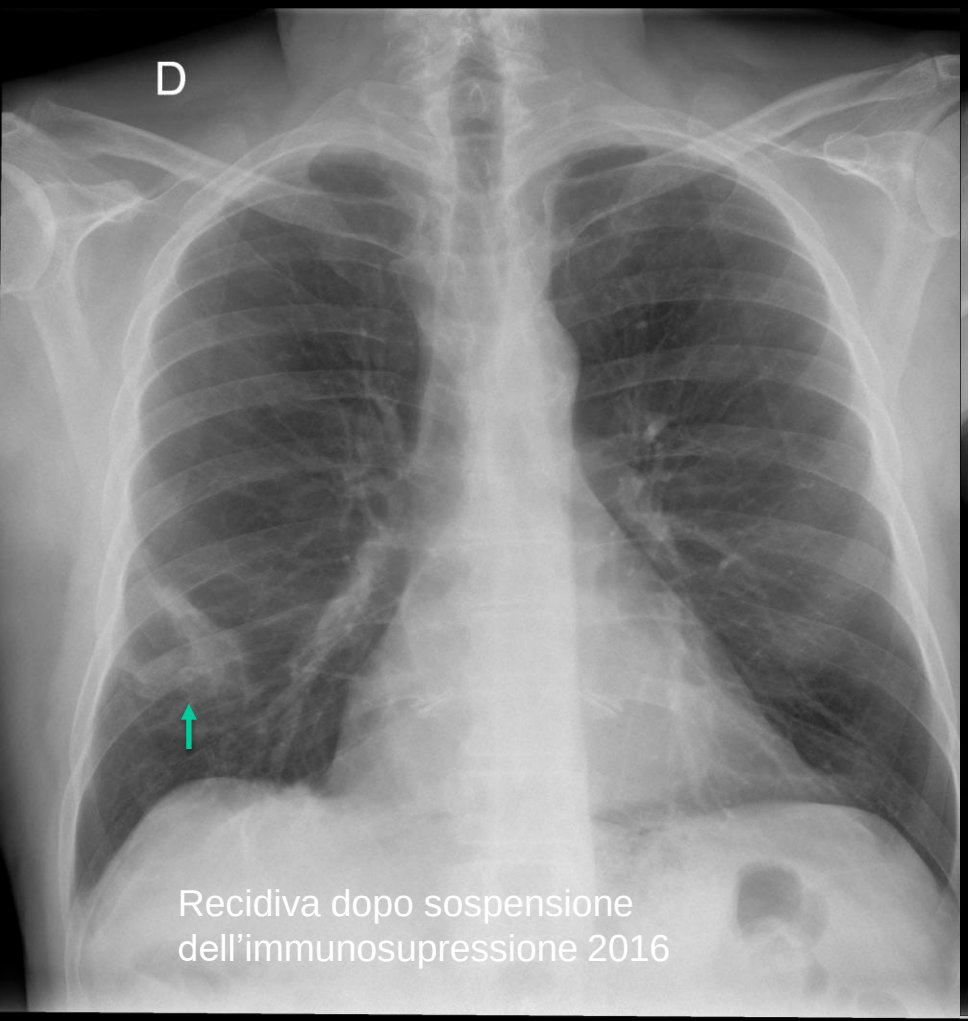
Terapia: assenza di studi randomizzati. Ottima risposta agli steroidi, a volte remissione spontanea nelle forme moderate. Macrolidi con un certo effetto sulle forme moderate. Forme severe necessitano di terapie immunosopressive (Cyclofosfamide, Rituximab, Imurek, MTX) come risparmiatori di steroidi.

Prognosi: remissione completa 2/3 dei casi, 1/3 malattia persistente, raramente progressione sotto trattamento (Diagnosi giusta?)

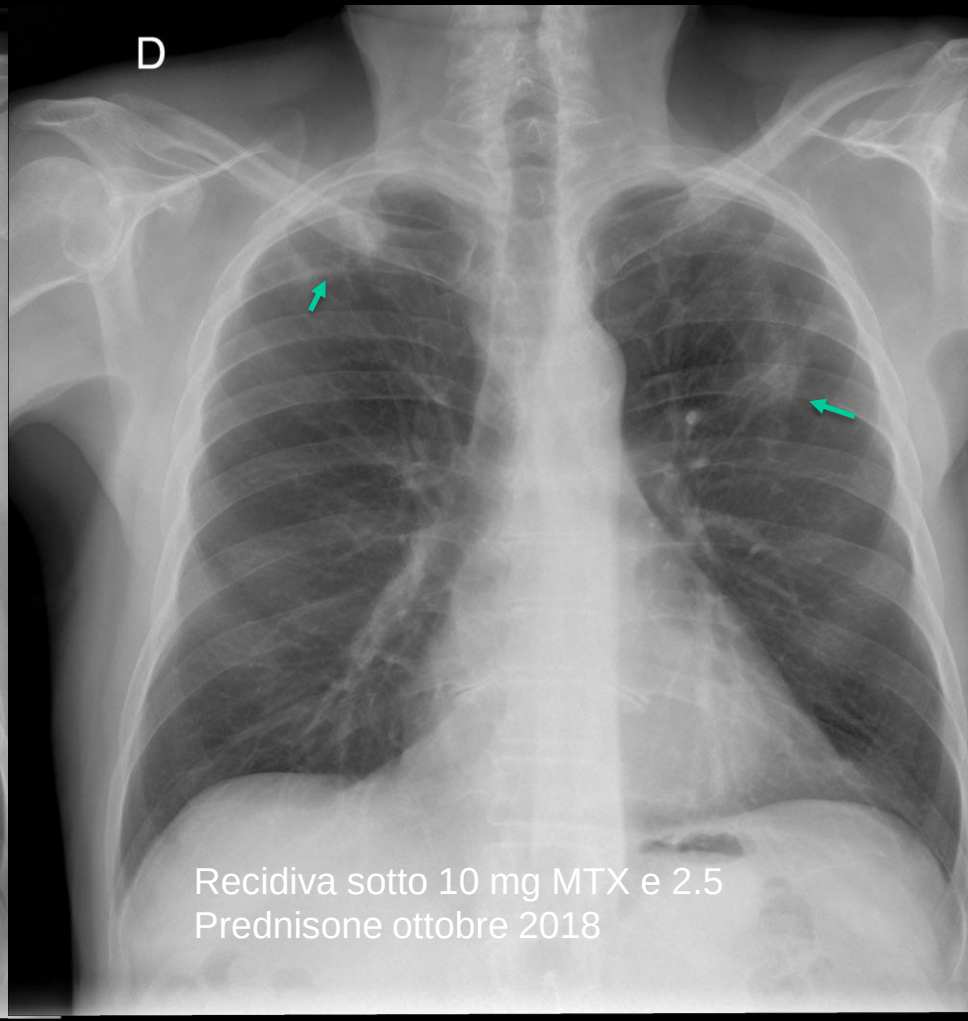
Stato febbrile, dispnea, tosse e mialgie marzo 2010
Diagnosi: polmonite criptogenica in organizzazione



Recidiva dopo sospensione degli steroidi 29.10.2010



Recidiva dopo sospensione dell’immunosupressione 2016



Recidiva sotto 10 mg MTX e 2.5 Prednisone ottobre 2018

Interstiziopatie farmacoindotte

Stimate ca. **5% delle interstiziopatie** in verità sono sottostimate e in aumento.

> 1406 farmaci, sostanze o procedure che causano patologie polmonari di cui 350 interstiziopatie, 800 con < 10 casi riportati

Farmaci oncologici (ca. 50%): Bleomicina, inibitori PD1-PDL-1, Metotrexate, inibitori EGFR, Rapamycin

Farmaci antreumatici (DMARD's): anti-TNFalfa, Rituximab

Antibiotici: Nitrofurantoina, Daptomycina

Antiarritmici: Amiodarone (fino 8%, dose cumulativa)

Farmaci in psichiatria

Interstiziopatie farmacoindotte

Radioterapia (anche mesi/anni dopo) con pneumonite postattinica o polmonite in organizzazione

Istologia: tutte le forme sono descritte (OP, NSIP, granulomatose, eosinofiliche) nel decorso diventano croniche-fibrotiche

Fattori di rischio: età avanzata, patologie polmonari preesistenti, fumatori, dose del farmaco, stadi avanzati di malattia

Trattamento: poca letteratura, togliere il farmaco) rischi/benefici, Steroidi (dosi e durata?)

Gradi di severità (soprattutto per studi)

Table 1. Grading of drug-induced interstitial lung disease (DIILD) based on the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [2].

Grade 1 (mild)	Asymptomatic, radiographic findings only
Grade 2 (moderate)	Symptomatic, not interfering with activities of daily living
Grade 3 (severe)	Symptomatic, interfering with activities of daily living or oxygen indicated
Grade 4 (life-threatening or disabling)	Life-threatening, or ventilator support required
Grade 5 (fatal)	

Approach to the adult with int... | Pneumotox » Drug
File Modifica Visualizza Preferiti Strumenti ?
EOC Business Intelligence ... | Airview (2) | Airview | Customize Links | Free Hotmail | Login Raiffeisen e-banking
Pagina | Sicurezza | Strumenti

PNEUMOTOX ON LINE

v2.2

The Drug-Induced Respiratory Disease Website

Philippe Camus, M.D.

Dijon, France

BROWSE BY » DRUGS | PATTERNS

List All | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M | N | O | P | Q | R | S | T | U | V | W | X | Y | Z

AZD9291 — I.a | I.b — 1

Abacavir — I.a | I.f | II.a | II.b | IV.d | X.a | X.f | XV.d — 2

Abatacept — I.a | II.b | X.e — 2

Abciximab — III.a | V.n | X.f — 3

Abiraterone — I.a | I.b | II.d | X.r | XII.a — 2

Abused drugs/substances (illicit-, street drugs - IV/inhaled) — I.j | I.m | I.s | I.t | II.b | III.a | IV.a | IV.f | IV.g | V.f | V.q | VI.b | VI.c | VI.g | VI.i | VI.j | VI.r | VI.t | VII.h | VIII.i | VIII.c | VIII.d | VIII.ai | IX.a | IX.s | X.u | X.ac | X.bb | XI.b | XI.g | XI.m | XI.r | XII.i — 5

SEARCH

Search by keyword

Advanced search

DIAGNOSING DIRD

FREQUENCY ?

ALL PATTERNS ?

LATEST NEWS

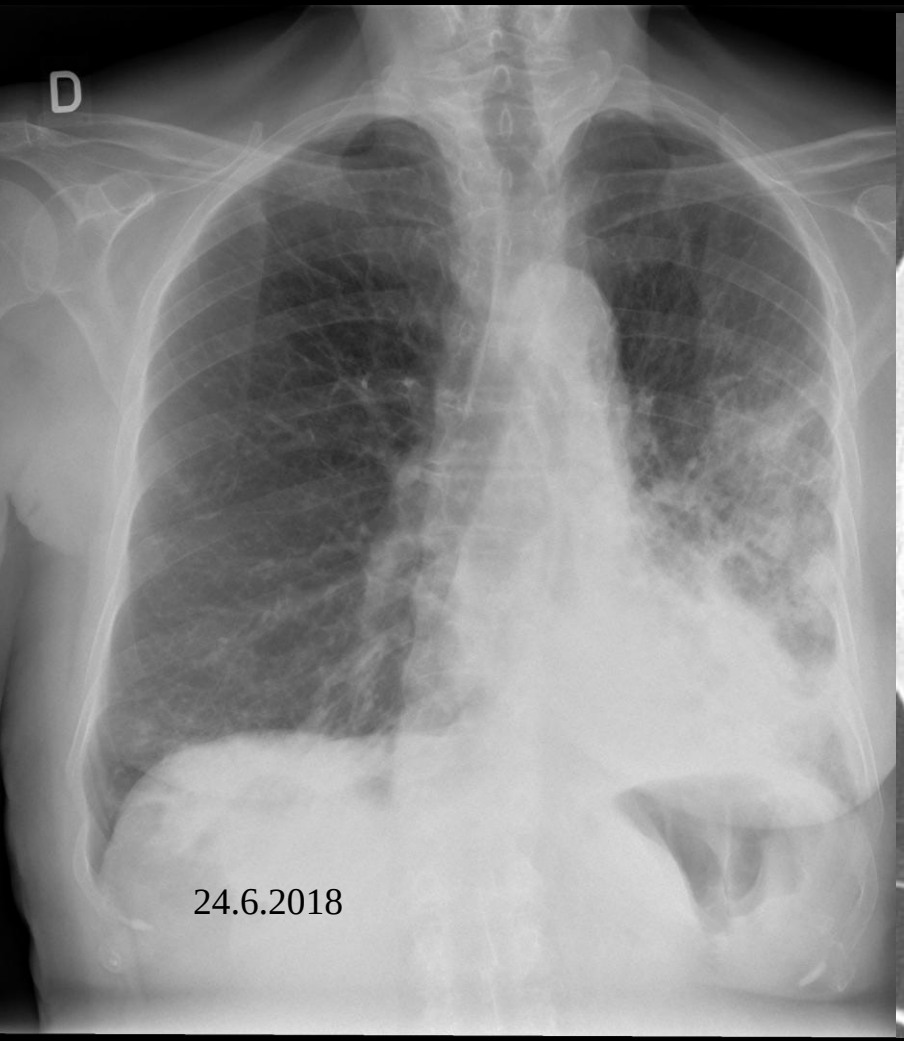
Thu, 01 Nov 2018 17:03:19

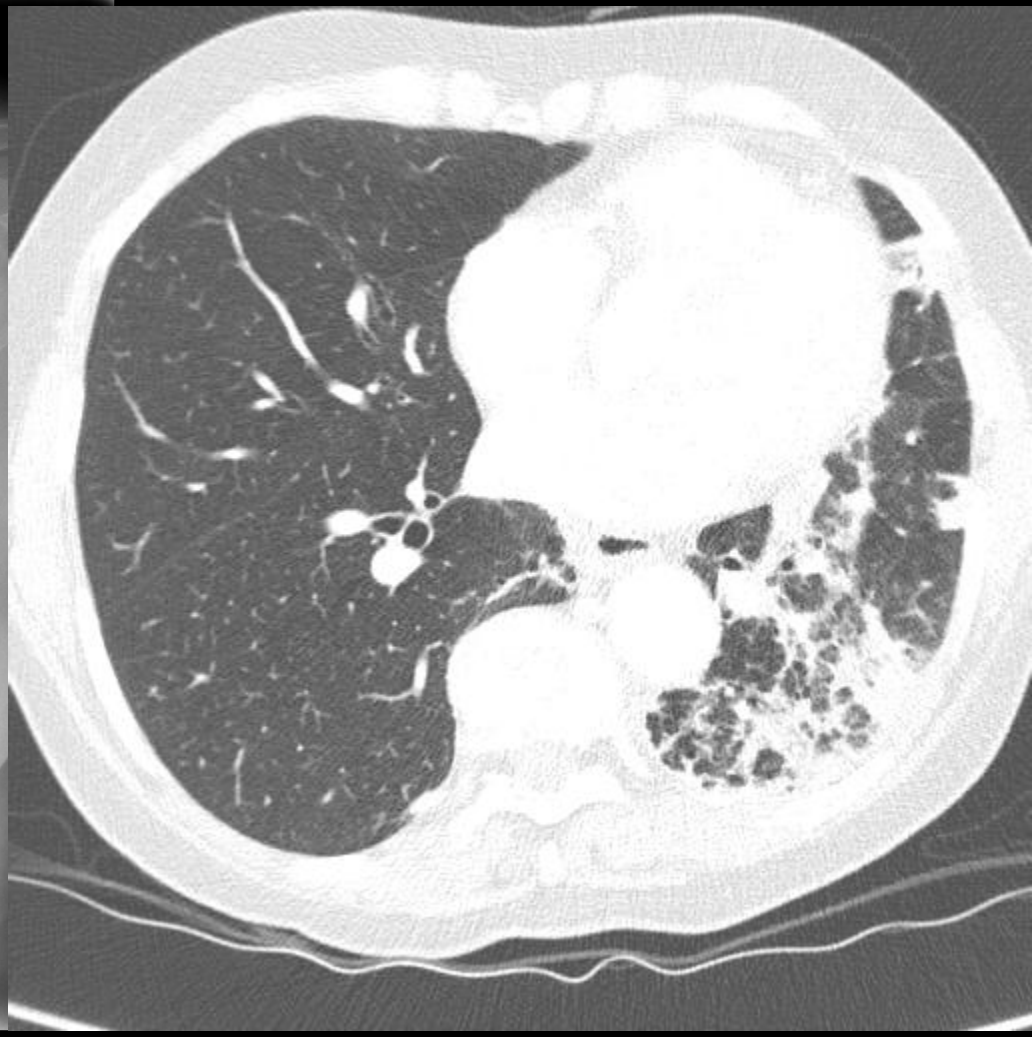
As of Feb 26, 2019 and since Aug 10, 2018, 40,260 users accessed Pneumotox 49,260 times

Sat, 13 Oct 2018 07:15:24

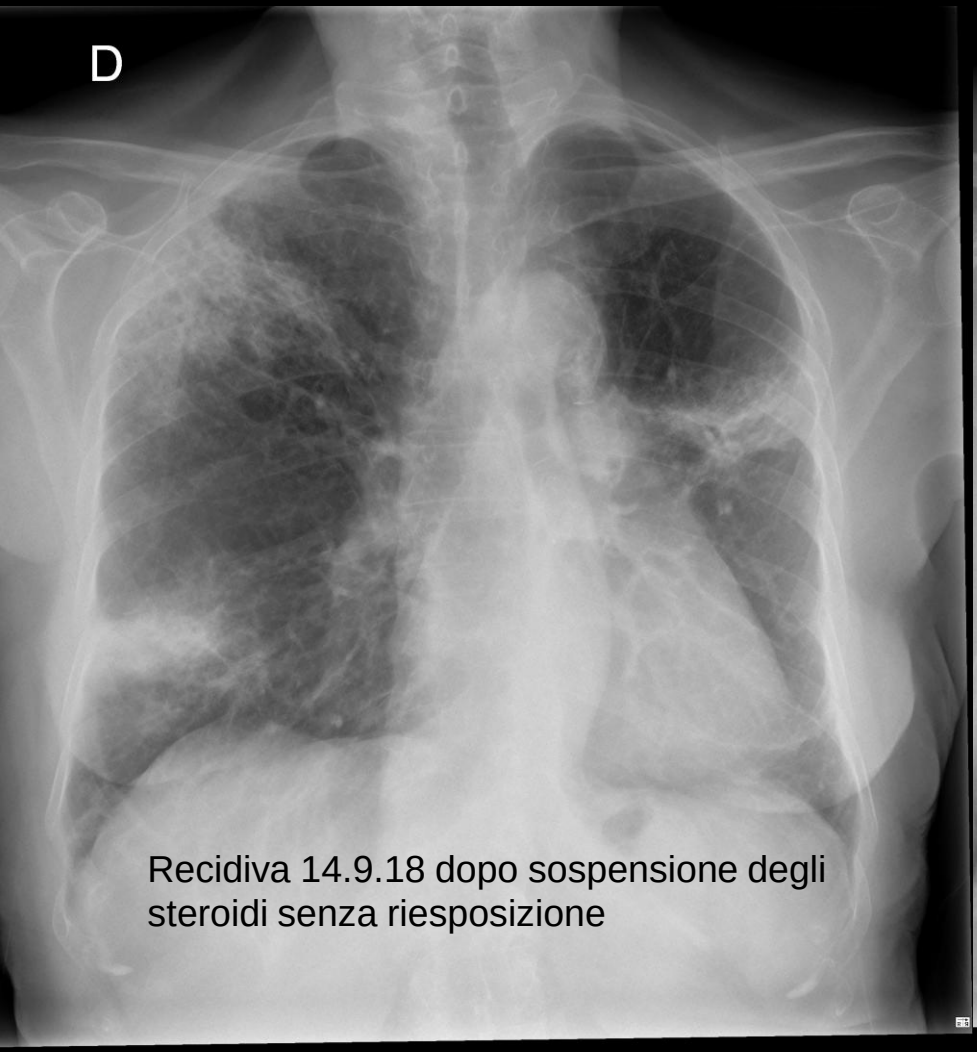
Want to access pertinent DIRD literature?

Just click on lower right or contact us for a

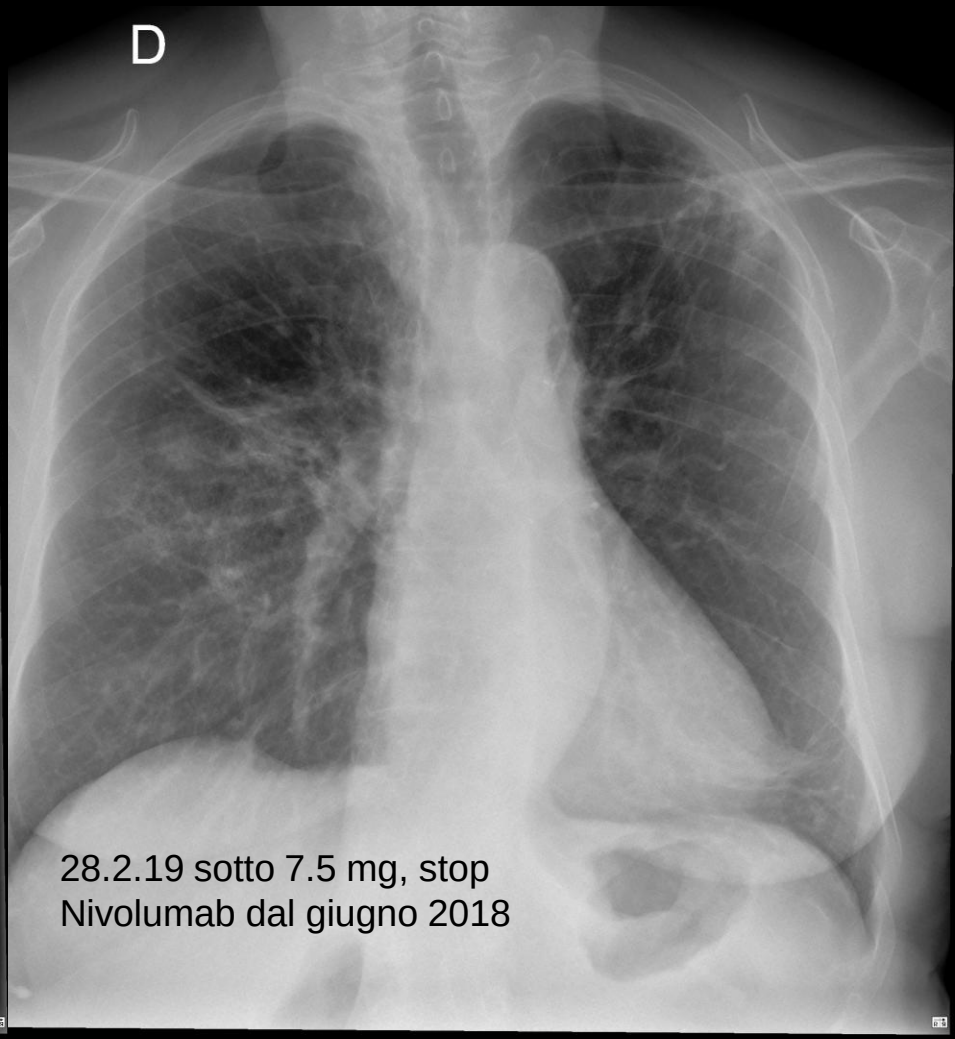




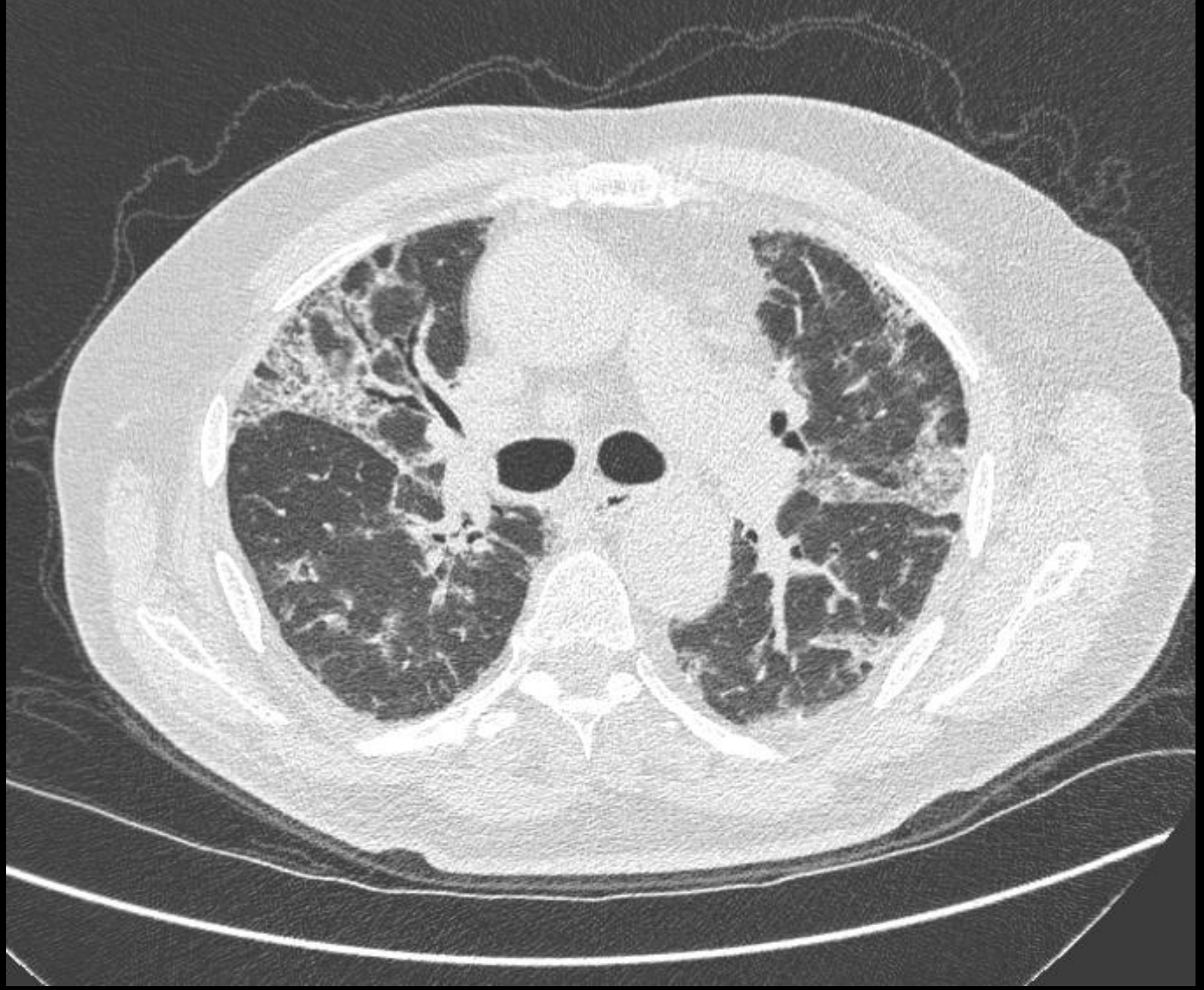
Paziente 70enne nota per CA polmonare stadio IIIA nel 2011, recidiva metastatica 2016 in TTT con Nivolumab 3.11.2016.
Si prsenta con stato febbrile importante e infiltrati che non rispondono agli antibiotici
BAL cellularità mista (Lc, neutrofili, 11% eosinofili) e istologia compatibile con polmonite in organizzazione. Risoluzione completa sotto steroidi



Recidiva 14.9.18 dopo sospensione degli steroidi senza riesposizione



28.2.19 sotto 7.5 mg, stop Nivolumab dal giugno 2018



Polmone da Nitrofurantoina come profilassi cronica (01.2018

Fibrosi polmonare idiopatica (UIP/IPF)

Malattia cronica diffusa fibrotica interstiziale di origine sconosciuta con caratteristiche radiologiche e istologiche ben definite che insorge in pazienti più anziani fumatori o ex.

Prevalenza (USA) 10-60/100000 in crescita

Presentazione: tosse secca e dispnea ingravescente negli anni, auscultazione con crepitii tipo velcro (a volte fino a 5 anni prima di fare la diagnosi)

Fibrosi polmonare idiopatica (UIP/IPF)

Pathogenesi: ripetuti danni subclinici dell'eptelio alveolare (microaspirazioni, fumo, esposioni occupazionali, infezioni virali, inquinamento) con riparazione abberrante degli alveoli e deposizione di fibrosi interstiziale dai myofibroblasti

Diagnosi: HRCT (possibilmente in ispirio/espirio). Se caratteristiche tipiche per UIP: no biopsia, se caratteristiche dubbie o non tipiche: biopsia (se non troppo preicoloso per il paziente).

Fibrosi polmonare idiopatica (UIP/IPF)

Terapia Farmaci antifibrotici come **Nintedanib** (inibitore delle tirosinkinasi) e **Pirfenidone** (inibizione della produzione di TGF-beta). Entrambi rallentano il declino della FVC di 50% e ritardano l'insorgere del primoe pisodio di esacerbazione. Metaanalisi con trend di diminuzione della mortalità.

CAVE: L'immunosopressione aumenta fino a 9 volte il rischio di mortalità in questi pazienti.

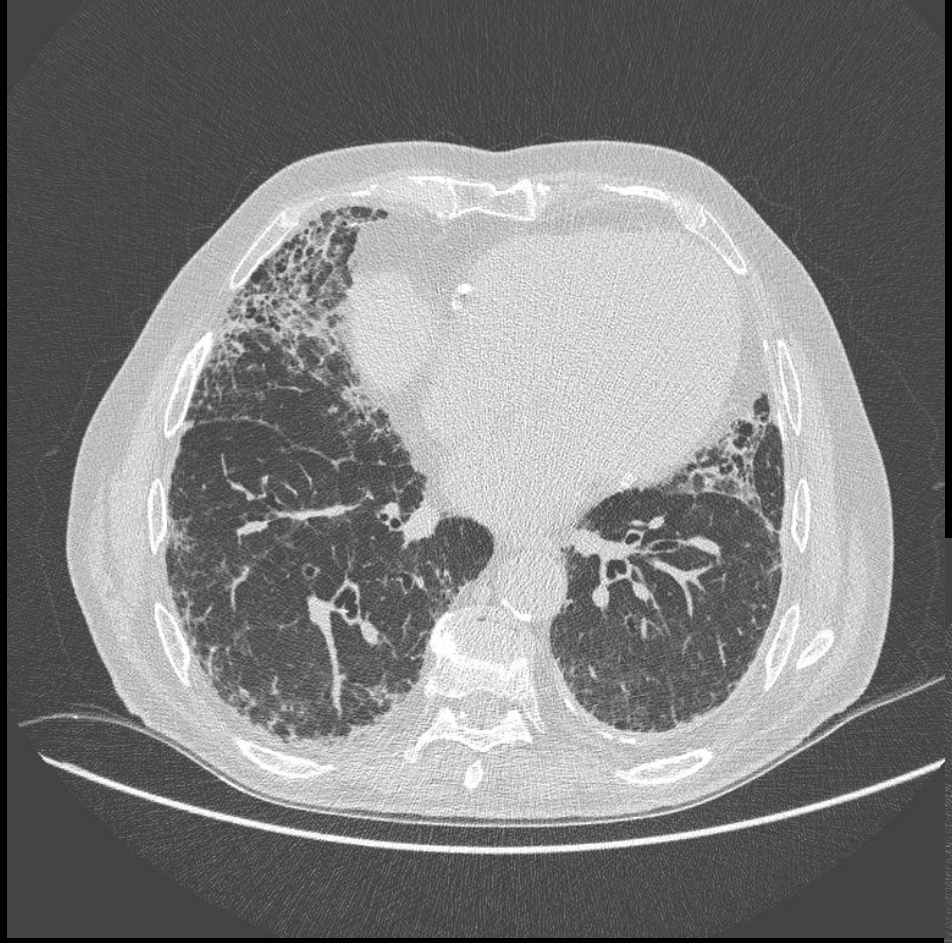
Altre terapie: Ossigenoterapia, riabilitazione, trapianto polmonare

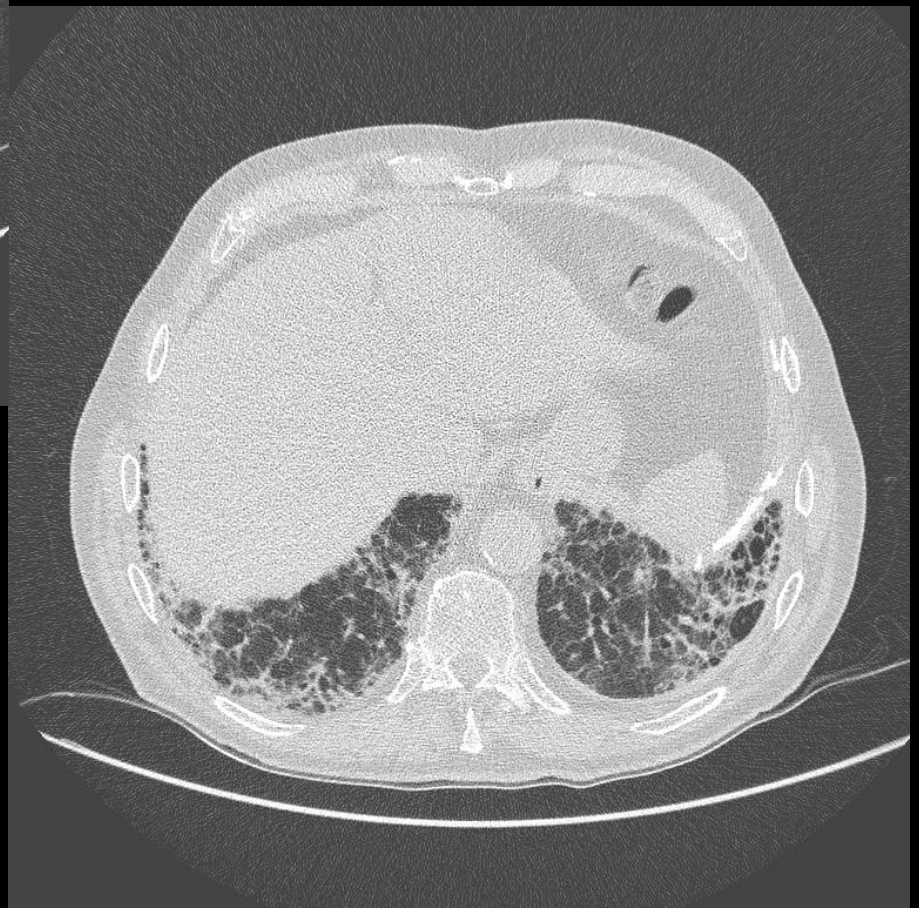
Fibrosi polmonare idiopatica (UIP/IPF)

Prognosi L'IPF ha la peggiore prognosi fra tutte le interstiziopatie. Soppravivenza mediana di 3.8 anni (alcuni pazienti hanno pero un decorso molto lungo). 10-20% dei pazienti hanno un'esacerbazione acuta con peggioramento della prognosi. Rischio aumentato per tumori, tromboembolie e ipertensione polmonare-

End of life: discussione delle direttive anticipate e inclusione in cure palliative in caso di chiara rapida progressione.

Paziente 81, ex forte tabagista, malattia coronarica con dispnea allo sforzo ingravescente su un anno, non esposizioni, no farmaci sospetti





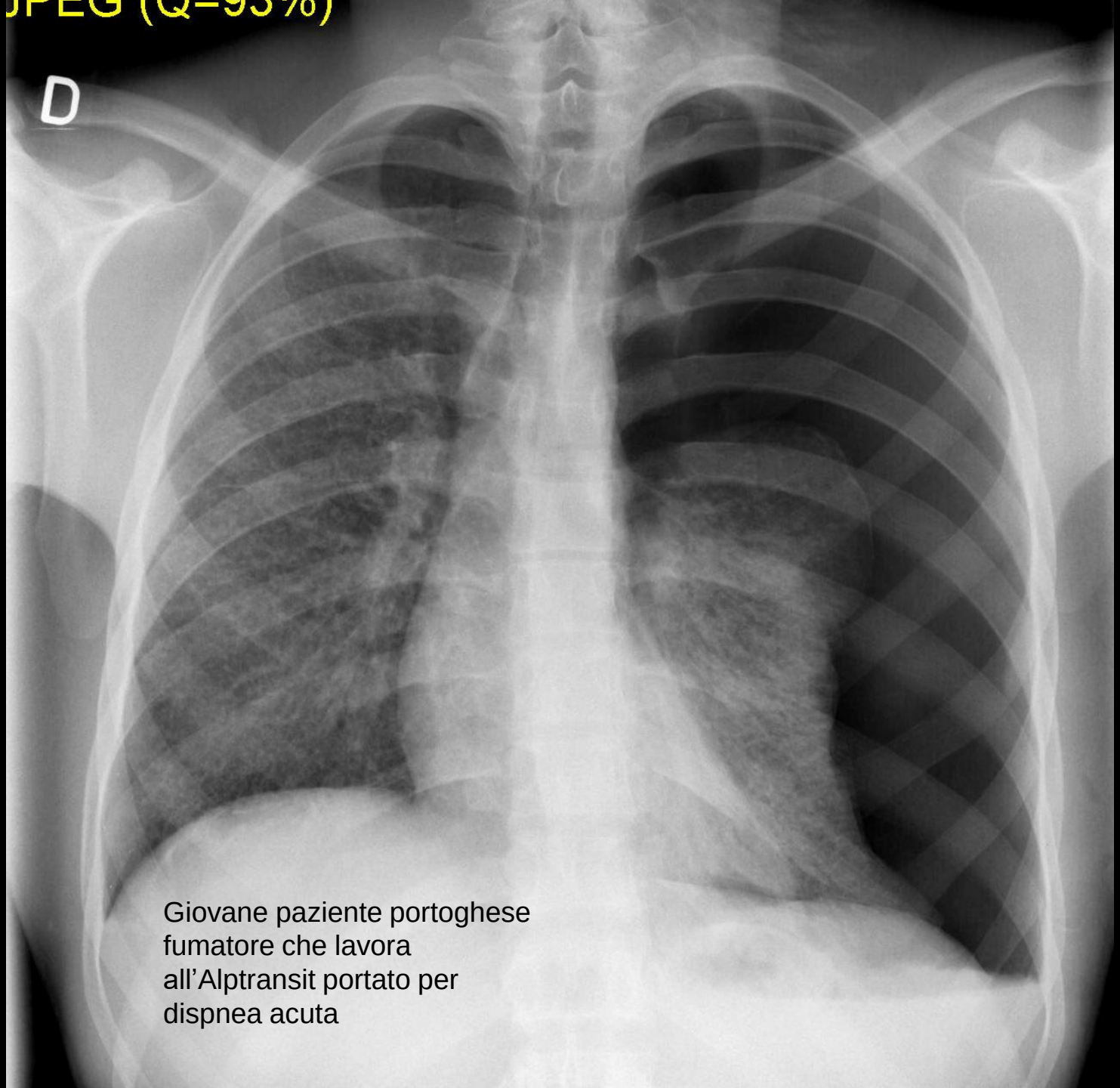
Alterazioni interstiziali compatibili con UIP. Nessuna diagnosi alternativa. Probabile fibrosi polmonare, no biopsie. Valutazione inizio terapia con Nintedanib

Interstiziopatie più rare

Linfangioleiomiomatosi (primaria o nel contesto di Tuberosi sclerosi)

Fibroleastosi pleurica (in relazione alla neurofibromatosi)

Proteinosi alveolare



Giovane paziente portoghese fumatore che lavora all'Alptransit portato per dispnea acuta

Lavaggio broncoalveolare: popolazione cellulare patologica ma non patognomonica (19% linfociti, 11% granulociti, 19% di eosinofili e 51% di macrofagi).

Biopsie transbronchiali : istologia suggestiva e colorazione per CD1a e proteina S100 positiva.

Istiocitosi polmonare di Langerhans

Esacerbazione acuta dell'interstiziopatia AE-ILD (topo IPF o non IPF)

Evento spesso drammatico (Incidenza 7-19%/anno IPF)

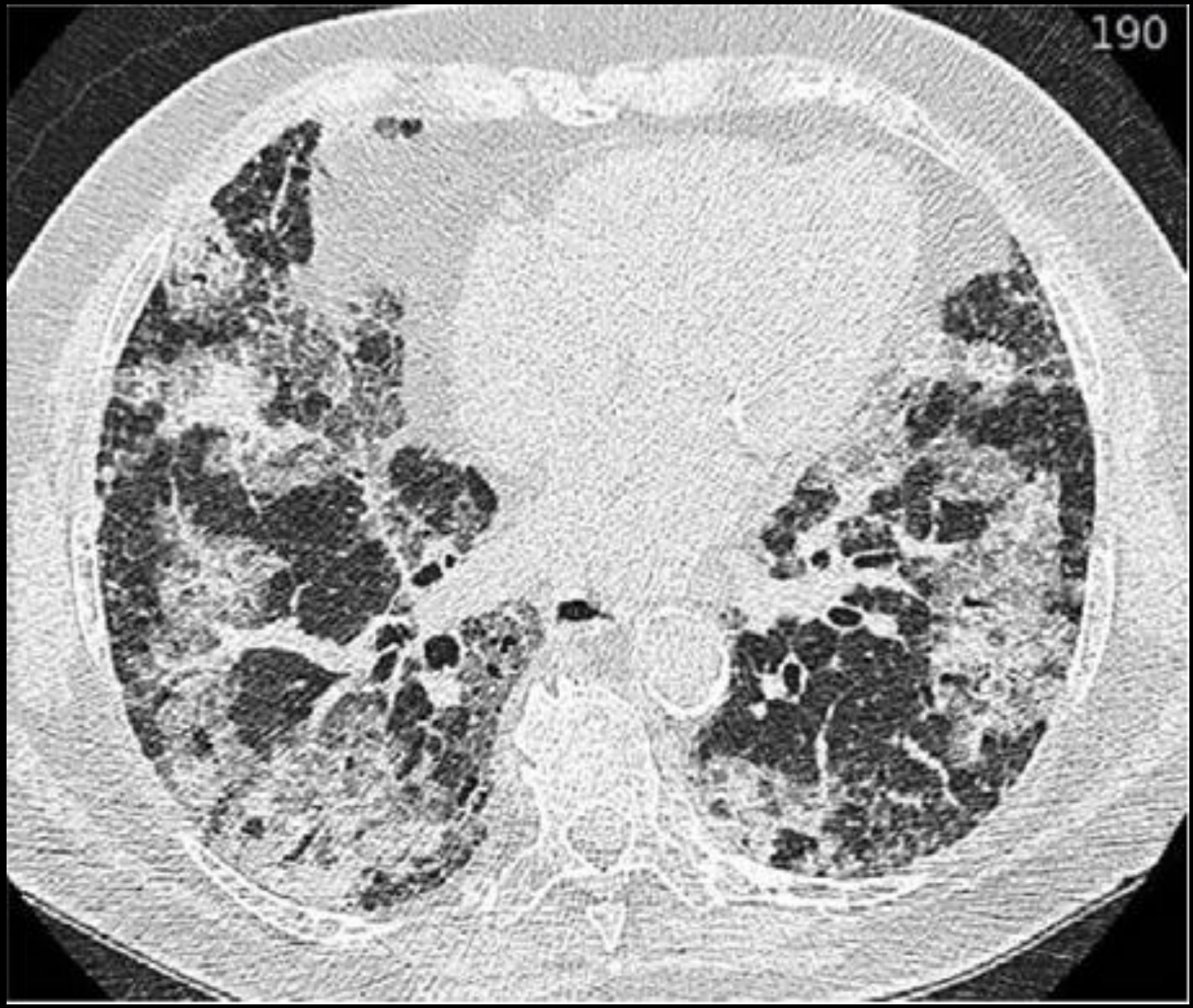
Dati piuttosto per la IPF e molto meno per non IPF

Una delle cause principali di mortalità nelle ILD: in ospedale **mortalità del 50% e soppravvivenza mediana di 4 mesi (IPF)**

Presentazione clinica simile tra forme ILD-IPF e non IPF,

Quest'ultime con decorso più benigno.

Definizione: peggioramento respiratorio significativo < mese con nuovi infiltrati alveolari diffusi senza altra buona spiegazione


190

Esacerbazione acuta dell'interstiziopatia AE-ILD (topo IPF o non IPF)

Fattori di rischio:

Etichetta di fibrosi polmonare (NSIP e CTD-ILD incidenza 3-4%) o UIP nell'istologia di malattie non IPF (artrite reumatoide)

Malattia più avanzata

Interventi chirurgici polmonari (e non), biopsie polmonari

Radioterapia (anche stereotassica), chemioterapie

Work-up: esclusione aggressiva di altre cause quali cardiovascolari (scompenso, embolia polmonare), infezioni, cause iatrogene

Esacerbazione acuta dell'interstiziopatia AE-ILD (topo IPF o non IPF)

Terapia: difficile in quanto pochi dati inconsistenti:

Debole raccomandazione per **steoidi altodosati iv e antibiotici a largo spettro**

Debole raccomandazione **contro ventilazione meccanica** (ma decisione molto individualizzata: mortalità al tubo 58.4% nel 2006 e 49.3% nel 2012.

Studi osservazionali su altri immunosopressivi (Rituximab, Tacrolimus, Cyclosporina, Trombomodulina,…

Ma quando si pensa di aver capito tutto...

Paziente uomo di 74 anni

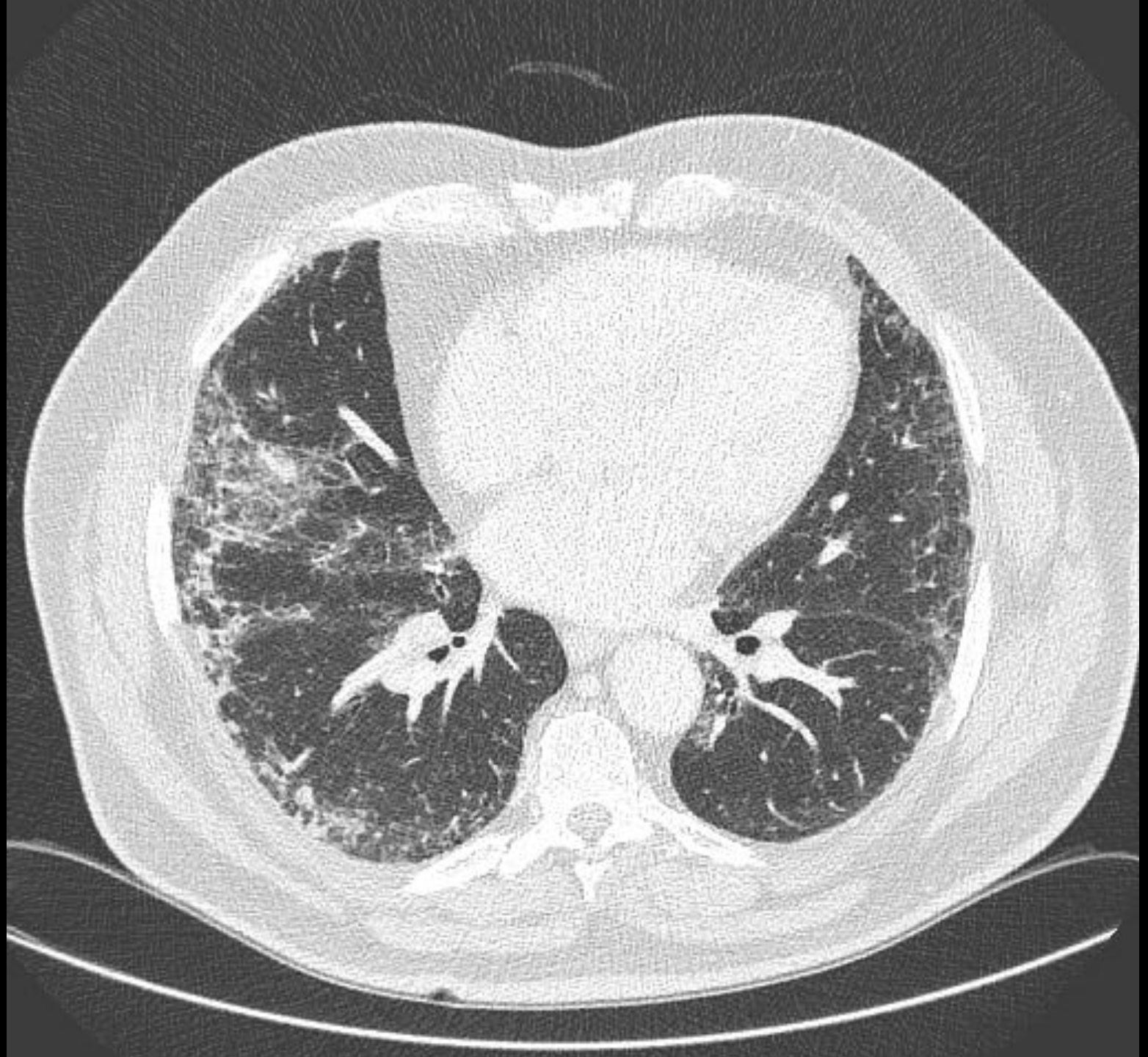
Anamnesi: Ex fumatore, nessuna malattia reumatologica, nessuna esposizione occupazionale/domiciliare, nessun farmaco imputabile.

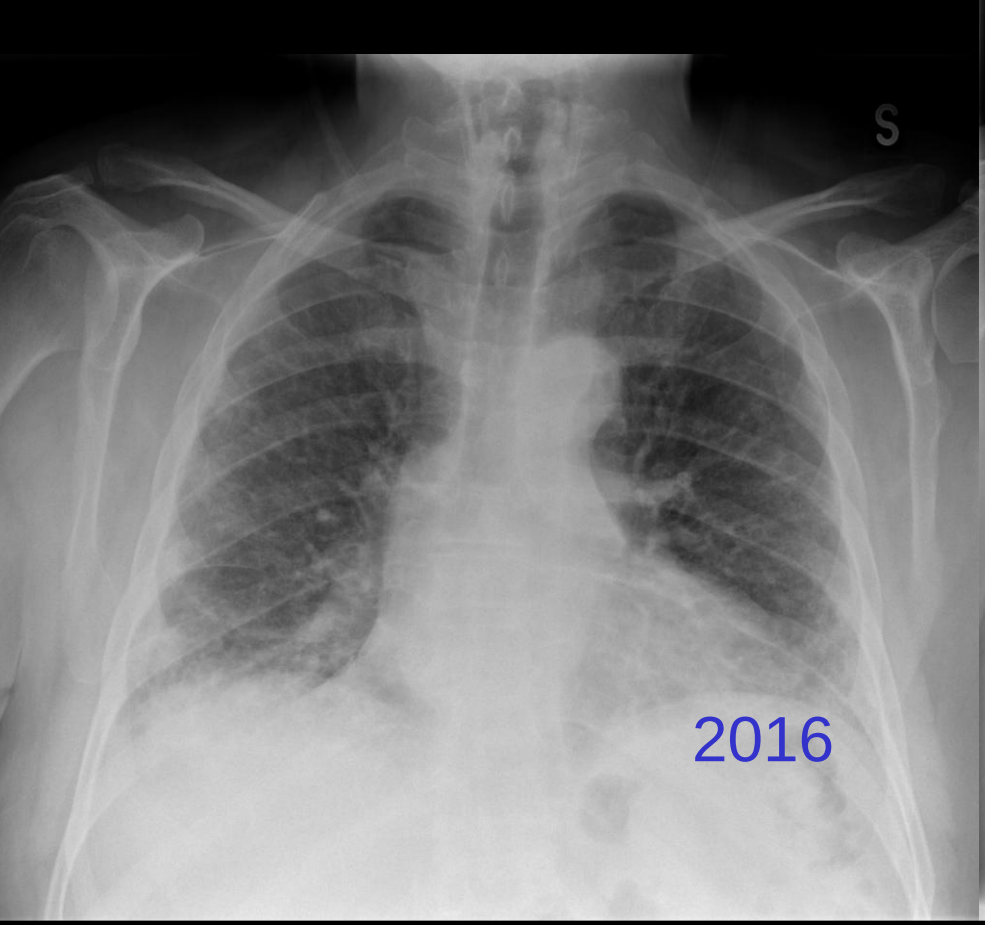
Clinica dispnea ingravescente e tosse senza altri sintomi, nessun cambiamento allo status salvo crepitii tipo velcro

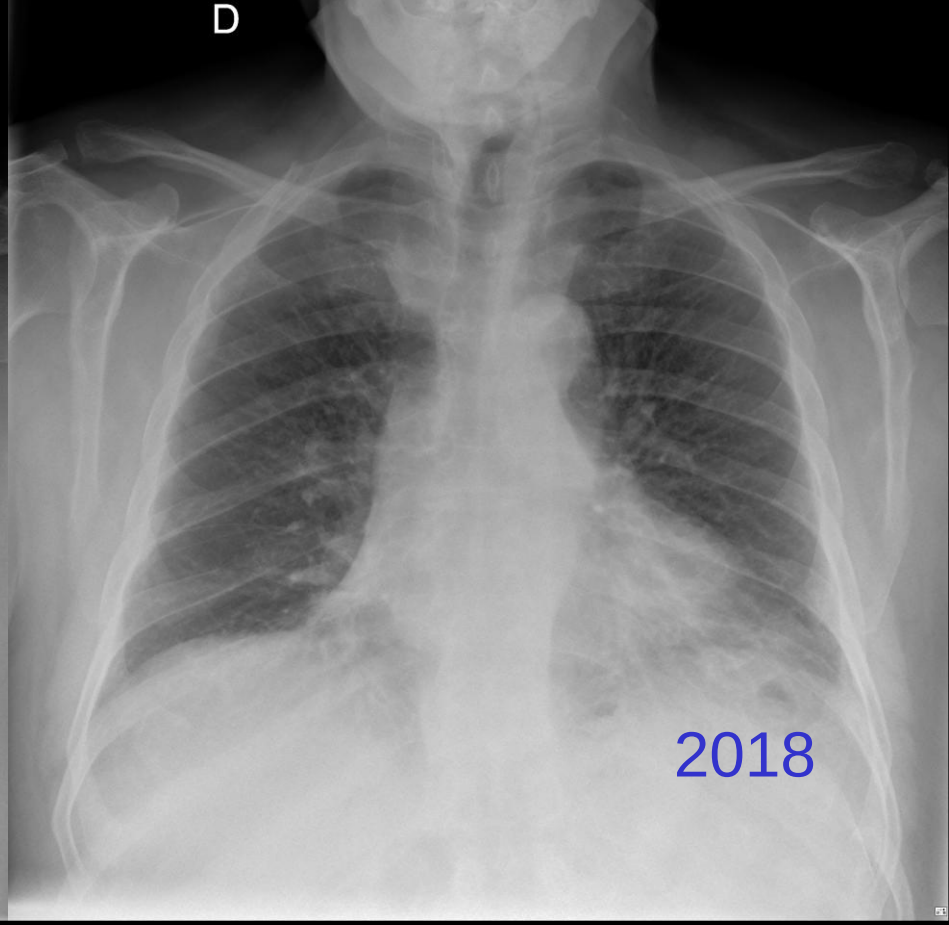
Radiologia: Rx e HRCT con tratti di possibile UIP

BAL: compatibile con UIP, **istologia** (TBB) tipica per UIP

Board malattie interstiziali Inselspital: conferma della diagnosi







FVC 2.71 (75%)
TLC 4.55 (69%)
DLCO 6.68 (83%)

FVC 4.17 (117%)
TLC 6.2 (93%)
DLCO 8.6 (106%)

Conclusioni

- L'**anamnesi** è lo strumento diagnostico più potente che abbiamo
- La **diagnosi è in continua evoluzione** e deve sempre essere rivista criticamente (discussione multidisciplinare)
- Esistono **numerosissime interstiziopatie di tipologia differente** con evoluzione, prognosi e presa in carico completamente differenti
- Il **decorso** può essere bizzarro e intermitente per cui necessita di un monitoraggio a lungo termine