



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA FIBROSI POLMONARE



Gruppo Regionale

Dott. Gian Luca Primomo – ASL 201
Prof.ssa Paola Cipriani – ASL 201
Dott.ssa Antonella Corridore – ASL 201
Dott.ssa Laura Martino – ASL 202
Prof. Francesco Cipollone – ASL 202
Dott.ssa Manuela Mereu – ASL 202
Dott. Franco Chiaravalloti – ASL 203
Dott. Raffaele Zicoella – ASL 203
Dott. Lorenzo Migliorato – ASL 203
Dott. Stefano Marinari – ASL 204
Dott. Francesco Delle Monache – ASL 204
Prof.ssa Lia Ginaldi – ASL 204
Dott.ssa Paola Franchi – ASL 204
Dott. Walter Palumbo – referente MMG

ASR Abruzzo

Dott.ssa Anita Saponari
Dott.ssa Giorgia Fragassi
Dott. Vito Di Candia

Direttore ASR Abruzzo
Dott. Pierluigi Cosenza

INDICE

1. INTRODUZIONE	5
2. EPIDEMIOLOGIA e CLASSIFICAZIONE	6
3. ISTITUZIONE DEL FIBROSI BOARD	21
4. AMBULATORIO DI FIBROSI POMONARE	22
5. ASPETTI RADIOLOGICI DELLE PNEUMOPATIE FIBROSANTI	16
6. PERCORSO DI PRESA IN CARICO	23
5.1 Fase diagnostica.....	26
5.2 Fase terapeutica	28
5.2.1 Terapia per IPF	28
5.2.2 Terapia delle comorbidità.....	29
5.2.3 Terapia specifica per le interstiziopatie associate a SARDs.....	30
5.2.4 Terapie non farmacologiche	30
5.3 Fase di monitoraggio.....	31
7. INDICATORI DI MONITORAGGIO	32
8. APPROCCIO DI GENERE	32
9. TRATTAMENTO DI FINE VITA DEL PAZIENTE CON FIBROSI.....	34

ALLEGATO 1 Classe di priorità per Prima visita presso Ambulatorio di Fibrosi Polmonare

Acronimi

ILD - Pneumopatie infiltrative diffuse / interstiziopatie polmonari
iILD - Pneumopatie infiltrative diffuse idiopatiche
iNSIP- Pneumopatia Infiltrativa diffusa idiopatica non specifica (iNSIP)
iPPFE - Fibroelastosi pleuroparenchimale-(iPPFE),
iDIP - Polmonite interstiziale desquamativa idiopatica
AFOP - Polmonite acuta fibrinosa e organizzativa
COP- Polmonite organizzativa criptogenetica
iLIP - Polmonite interstiziale linfocitaria idiopatica
iAIP- Polmonite interstiziale acuta idiopatica
IPF - Fibrosi Polmonare Idiopatica
HP- Polmonite da ipersensibilità
RBILD- Malattia Interstiziale Polmonare associata a Bronchiolite Respiratoria
LCH -Istiocitosi a cellule di Langherans
LAM - Linfoangioleiomiomatosi
PAP - Proteinosi alveolare polmonare
SARDs - Malattie Sistemiche Reumatiche Autoimmuni
UIP - Usual Interstitial Pneumonia
NSIP - Non Specific Interstitial Pneumonia
AR - Artrite Reumatoide
IIM - Miopatie Infiammatorie Idiopatiche
SSc - Sclerosi Sistemica
IPAF - Polmonite Interstiziale con caratteristiche autoimmuni
HRCT - Tomografia Computerizzata del torace ad alta risoluzione
OP – Polmonite organizzativa
CTD – Connettivopatie
SS – Sindrome di Sjogren
LES – Lupus Eritematoso Sistemico
DLCO – Capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio
PPF- Fibrosi polmonari progressive

INTRODUZIONE

Le Pneumopatie Infiltrative diffuse (ILD) comprendono un gruppo eterogeneo di oltre 300 entità nosologiche diverse per eziologia, decorso, prognosi e terapia, ma con aspetti clinici, anatomico-patologici e radiologici comuni.

Le pneumopatie infiltrative diffuse vengono classificate in idiopatiche a causa ignota (es. la Fibrosi Polmonare Idiopatica e la polmonite interstiziale non specifica, che sono attualmente classificate tra le forme idiopatiche maggiori fibrosanti croniche) e forme secondarie, cioè a eziologia identificabile.

Viene generalmente distinta la Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) dalle altre, poiché questa ha dimostrato una prognosi peggiore. Le fasi diagnostiche prevedono infatti una iniziale distinzione tra la IPF e le altre forme di fibrosi polmonare sia ad eziologia nota che idiopatica.

Negli ultimi anni, inoltre, si è evidenziato come alcune delle patologie fibrosanti polmonari abbiano un andamento progressivo clinico, funzionale e radiologico, e si parla in tal caso di Fibrosi Polmonari Progressive.

L'IPF e le patologie fibrosanti progressive possono attualmente giovare di terapie antifibrotiche che hanno lo scopo di rallentare il processo e quindi migliorare la prognosi. Per questo devono essere precocemente identificate e trattate.

In generale, le forme secondarie sono causate da altre condizioni o fattori noti, come:

- malattie sistemiche reumatiche autoimmuni (SARDs) (es. artrite reumatoide, sclerosi sistemica, connettivite mista, miopatie infiammatorie idiopatiche, lupus eritematoso sistemico);
- infezioni polmonari croniche (es. tubercolosi);
- alcuni farmaci (es. chemioterapici, amiodarone);
- radioterapia al torace;
- polmonite da ipersensibilità fibrosante;
- esposizione prolungata a sostanze nocive (es. polveri di silicio, amianto, metalli pesanti);
- pneumoconiosi.

La diagnosi differenziale della fibrosi polmonare idiopatica dalle forme secondarie può essere difficoltosa, pertanto, l'approccio clinico migliore consiste nella discussione dei casi complessi nell'ambito di un gruppo multidisciplinare.

Per garantire un processo di cura appropriato e personalizzato, la Regione Abruzzo con il presente documento intende definire un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione integrata delle patologie fibrosanti polmonari, al fine di fornire a tutti gli attori coinvolti uno strumento omogeneo, condiviso, organizzativo, clinico ed assistenziale per il paziente e la sua famiglia. Il PDTA permetterà quindi di ridefinire in modo chiaro e condiviso un percorso di cura in grado di:

- garantire diagnosi precoce;
- effettuare una valutazione multidimensionale del bisogno di salute;
- garantire l'appropriatezza delle prestazioni;
- migliorare la qualità dell'assistenza;
- garantire la presa in carico del paziente senza frammentazione del percorso;
- gestire correttamente la patologia riducendo le complicanze;
- garantire equità di accesso ai trattamenti sul territorio regionale;
- garantire una maggiore sostenibilità del SSR.

L'obiettivo di tale percorso è quello di facilitare l'accesso ai pazienti con sospetto di interstiziopatia polmonare fibrosante, effettuare con tempestività una diagnosi il più accurata possibile con avvio di terapia, ove necessario, e garantire una gestione integrata dell'andamento clinico e delle comorbidità, per poter offrire la migliore qualità di vita ai soggetti affetti da tali patologie.

1. EPIDEMIOLOGIA e CLASSIFICAZIONE

A causa della diversità delle condizioni, della scarsità di linee guida e degli aggiornamenti ai criteri diagnostici nel tempo, è difficile determinare con precisione l'incidenza e la prevalenza delle pneumopatie infiltrative diffuse.

I dati disponibili mettono in evidenza come approssimativamente il 30%-40% dei soggetti con interstiziopatia tende a sviluppare una forma progressiva di fibrosi polmonare in grado di causare insufficienza respiratoria, associata ad una sopravvivenza media di 2,5-3,5 anni. Tali malattie dal 2010 ad oggi hanno fatto registrare un incremento del 20%.

La prevalenza delle ILD aumenta con l'età e raggiunge un picco di incidenza intorno agli 80-84 aa, mentre l'età media della diagnosi è di 67-72 aa, alcune forme hanno predilezione di genere (es. la fibrosi polmonare idiopatica è più comune nei maschi a differenza delle altre ILD).

L'incidenza della IPF negli adulti è approssimativamente del 3%-9% per 100.000 abitanti, con un rapporto maschio:femmina di 3 a 1. Gli studi clinici riportano un'associazione positiva tra IPF ed esposizione a fumo di sigaretta ed inquinamento urbano.

Tra le forme secondarie, la polmonite da ipersensibilità è una forma di ILD (20% delle ILD) che è causata dall'inalazione di antigeni specifici, quali molto comuni proteine di uccelli, muffe e spore di miceti.

La prevalenza delle CTD-ILD (connective tissue disease-associated interstitial lung disease) è varia: circa il 65% di tutti i pazienti con sclerosi sistemica e l'80% degli individui con sclerosi sistemica cutanea svilupperà ILD, così come il 36-45% degli individui con miopatia infiammatoria idiopatica (dermato/polimiosite e sindrome antisintetasi), il 52-67% dei pazienti con connettivite mista, l'11-27% dei pazienti con S. di Sjogren, l'1-2% dei pazienti con LES e l'1,5-5% dei pazienti con artrite reumatoide svilupperà ILD.

L'IPF e le altre ILD si associano a complicanze gravi quali esacerbazione acuta, ipertensione polmonare e tumore polmonare.

I soggetti con fibrosi polmonare sono suscettibili di riacutizzazioni, caratterizzate da un rapido peggioramento della dispnea nell'arco di diversi giorni o settimane. Nei pazienti con IPF, l'incidenza a 1 anno di riacutizzazioni acute è di circa il 14,2% e l'incidenza a 3 anni è di circa il 20,7%. Le riacutizzazioni acute di IPF sono associate a esiti molto sfavorevoli, con una sopravvivenza media stimata di 2,2 mesi.

Classificazione delle ILD

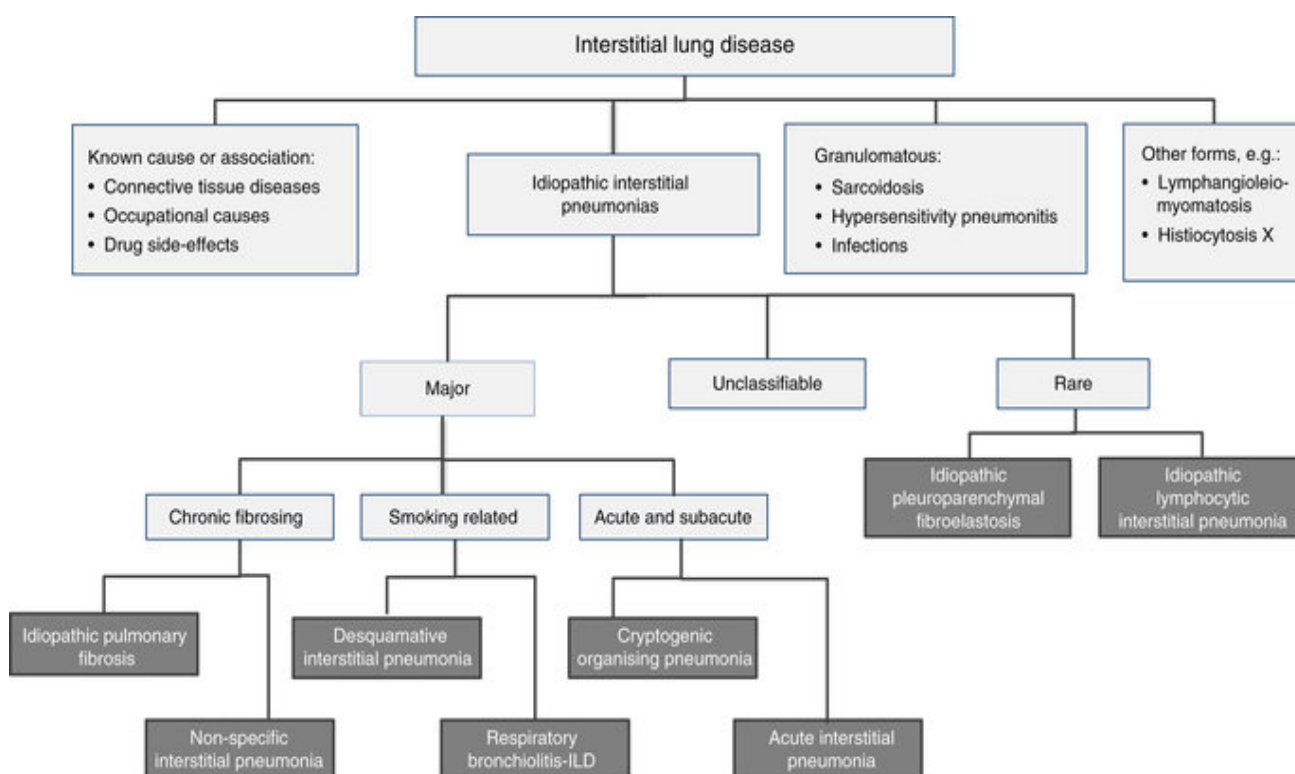
Esistono diversi tipi di classificazione a seconda dell'eziologia, delle caratteristiche radiologiche, dell'istologia e del comportamento clinico.

Una delle classificazioni più utilizzate riguarda l'eziologia delle interstiziopatie (Figura 1) e include le polmoniti interstiziali idiopatiche e quelle secondarie, ad esempio le ILD associate a malattia del connettivo (CTD-ILD) e altre malattie autoimmuni, la polmonite da ipersensibilità, l'ILD indotta da farmaci, l'ILD postinfettiva, le forme da esposizione ambientale e occupazionale. Queste condizioni, che presentano caratteristiche cliniche simili, possono avere quadri radiologici più o meno simili e sono definite da aspetti istopatologici e prognosi distinti.

Le ILD più comuni sono la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) (che rappresenta oltre il 20% delle ILD), la polmonite da ipersensibilità (che rappresenta circa il 20% delle ILD) e la malattia del tessuto connettivo (CTD) (che rappresenta circa il 25% delle ILD); altre ILD includono l'ILD indotta da farmaci e l'ILD postinfettiva (ad esempio, post COVID-19). Sebbene i diversi tipi di ILD presentino fisiopatologia, manifestazioni cliniche e prognosi distinte, tutte le forme di ILD suddette possono causare fibrosi polmonare irreversibile. Una volta instaurata, la fibrosi polmonare può progredire anche quando la causa sottostante dell'ILD è stata trattata o rimossa.

Il termine "fibrosi polmonare progressiva" (PPF) si riferisce al comportamento della malattia in un sottogruppo di persone con ILD che può essere definito e trattato con maggiore precisione in base al peggioramento della fibrosi piuttosto che all'eziologia iniziale. Le persone con CTD-ILD che soddisfano i criteri per PPF hanno una sopravvivenza media di circa 4 anni, rispetto a una sopravvivenza media di 8-10 anni per tutti i pazienti con CTD-ILD.

Figura 1. Classificazione delle ILD in base all'eziologia.



La classificazione delle interstiziopatie su base radiologica viene riassunta di seguito.

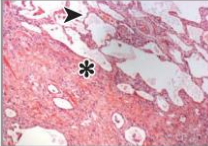
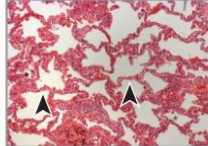
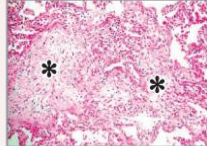
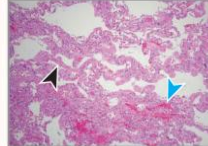
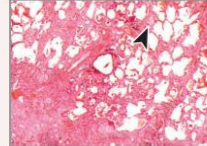
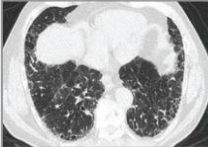
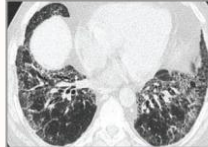
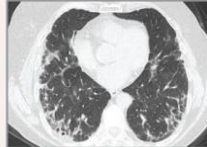
Figura 2. Classificazione delle ILD con pattern radiologico fibrosante.

Fibrotic lung disease (FLD)	Imaging findings
UIP	Honeycombing with subpleural basal predominance
Fibrotic NSIP	Ground glass opacities superimposed on reticulation, with a lower zone distribution and minimal or no honeycombing
Fibrosing variant of OP	Usually perilobular fibrosis, consolidation with or without air bronchogram and peribronchovascular consolidation
Fibrotic hypersensitivity pneumonitis	Fibrosis with a predilection for the upper zone, “three density pattern”
Fibrotic sarcoidosis	Fibrosis predominant in the upper zones with perihilar distribution

Fonte: *Baratella E et al. J Radiol Rev 2021;8:99-112. DOI: 10.23736/S2723-9284.21.00129-9*

Per quanto attiene la classificazione delle ILD su base istologica, essa viene riportata nella figura 3.

Figura 3. Classificazione delle ILD in base alle caratteristiche istologiche.

Classification of interstitial lung disease (ILD)				
Autoimmune ILD: rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, idiopathic inflammatory myopathy (IIM), systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome, and mixed connective tissue disease-associated ILD Idiopathic interstitial pneumonia: idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (INSIP), organizing pneumonia (OP), and acute interstitial pneumonia (AIP) Hypersensitivity pneumonitis (HP): fibrotic HP and nonfibrotic HP Drug-induced ILD Infection-related ILD Unclassifiable ILD				
Features of commonly encountered ILD histologic patterns				
Usual interstitial pneumonia (UIP) IPF, rheumatoid-ILD, asbestosis, scleroderma-ILD, HP, sarcoidosis Poor prognosis: untreated median survival is approximately 3-4 y from diagnosis	Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) iNSIP, scleroderma-ILD, rheumatoid-ILD, drug-induced ILD, smoking-induced ILD Intermediate prognosis: untreated median survival is approximately 8-10 y from diagnosis	Organizing pneumonia COP, IIM associated ILD, drug-induced ILD, rheumatoid-ILD, vasculitis Good prognosis: often responds well to immunomodulatory therapy; however, some individuals with secondary OP progress to pulmonary fibrosis	Diffuse alveolar damage (DAD) ARDS, AIP, IIM (especially MDA5+) associated ILD, acute exacerbations of existing ILD Very poor prognosis: median survival is 2.2 mo	Hypersensitivity pneumonitis Good prognosis: nonfibrotic HP, frequently resolves without significant sequelae Intermediate prognosis: fibrotic HP
 Patchy fibrosis with spatial and temporal heterogeneity Predominantly subpleural distribution of fibrosis Honeycomb cysts lined by hyperplastic epithelium Scattered fibroblastic foci	 Inflammation and/or fibrosis within the alveolar wall Relative preservation of the lung architecture Homogeneous distribution of change across the lung	 Patchy filling of alveolar ducts and alveoli with loosely formed fibrous connective tissue (Masson bodies) Mild associated inflammatory cell infiltrate Preservation of alveolar architecture	 Exudative phase shows alveolar edema, hyaline membranes, denudation of alveolar basement membrane Organizing phase shows loosely formed fibrosis within alveolar septae and hyperplasia of type II alveolar epithelium	 Airway-centered and interstitial lymphocytic inflammation Poorly formed nonnecrotizing airway-centered granulomata If present, fibrosis tends to be airway centered In some cases, fibrosis may show features consistent with UIP or NSIP
 Subpleural basal reticulation and honeycombing with associated traction bronchiectasis	 Predominantly basal ground glass attenuation with fine reticulation and traction bronchiectasis Subpleural sparing	 Patchy consolidation Cryptogenic disease is often unifocal while autoimmune disease tends to be multifocal Atoll sign (central ground glass opacity with surrounding ring of consolidation)	 Exudative phase shows widespread patchy, dependent ground glass change Organizing phase shows widespread consolidation in a dependent distribution with traction bronchiectasis and often cystic destruction of the lung	 Nonfibrotic (acute) disease shows centrilobular nodules, patchy ground glass, and mosaic attenuation Fibrotic (chronic) disease shows peribronchovascular fibrosis in an upper or midzone distribution with associated mosaic attenuation and traction bronchiectasis

Pneumopatie infiltrative diffuse idiopatiche (iILD)

Per numerose delle pneumopatie infiltrative diffuse non è riconosciuta una causa pur in presenza di un quadro clinico/radiologico e istopatologico caratteristico. È inoltre possibile che ci si possa trovare di fronte a quadri radiologici e patologici eterogenei con la presenza contemporanea di entità nosologiche diverse. Nell'ambito delle Pneumopatie Infiltrative diffuse idiopatiche (iILD) sono classificate circa il 40-50% di tutte le forme idiopatiche.

Una classificazione aggiornata delle forme classificabili di iILD comprende : la Pneumopatia Infiltrativa

diffusa idiopatica non specifica (iNSIP), la Fibroelastosi pleuroparenchimale idiopatica (iPPFE), la polmonite interstiziale desquamativa idiopatica (iDIP), la polmonite acuta fibrinosa e organizzativa (AFOP), la polmonite organizzativa criptogenetica (COP), la polmonite interstiziale linfocitaria idiopatica (iLIP), la polmonite interstiziale acuta idiopatica (iAIP), la polmonite eosinofila idiopatica.

Il riscontro di quadri caratteristici può inoltre comportare una connotazione prognostica. In particolare, in relazione alla risposta alla terapia convenzionale (steroidi + immunosoppressori) o alla rapidità di evoluzione. È il caso della fibroelastosi pleuroparenchimale, espressione frequente di rapida evolutività e prognosi infausta.

In tutti i casi di iILD è necessaria una valutazione multidisciplinare per la definizione certa dell'assenza di cause note, dell'interpretazione del quadro radiologico e spesso di quello anatomopatologico vista la necessità di un frequente ricorso a biopsia polmonare. L'utilizzo di broncoscopia per BAL è in genere di utilità ridotta, se non per diagnosi di esclusione, ad eccezione della polmonite eosinofila.

Per la terapia nella maggior parte dei casi viene intrapresa terapia convenzionale (steroidica +/- immunosoppressore) e, sulla base dell'evolutività (forme progressive), nintedanib.

Fibrosi Polmonare idiopatica (IPF)

La Fibrosi polmonare idiopatica (IPF) rappresenta l'entità nosologica più frequente (55%) del gruppo delle malattie interstiziali polmonari idiopatiche. Si tratta di una pneumopatia infiltrativa diffusa fibrosante di origine sconosciuta, caratterizzata da un decorso cronico e progressivo, limitata primitivamente ai polmoni e contraddistinta dalla presenza di un pattern radiologico-istologico UIP (Usual Interstitial Pneumonia).

I pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica hanno mediamente un'età compresa tra i 60 e i 75 anni (l'età media alla diagnosi 66 anni) e sono più frequentemente maschi.

I dati circa la prevalenza e l'incidenza dell'IPF non sono univoci, ma variano a seconda dei criteri impiegati negli studi epidemiologici sinora effettuati. In Italia la prevalenza risulta compresa tra 25,6 e 31,6/100.000 abitanti e l'incidenza tra 7,5 e 9,3/100.000 abitanti. L'incidenza della malattia è in continuo aumento e si stima che nel mondo ne sono colpiti circa 5 milioni di individui.

La patogenesi della IPF è complessa e ancora in parte da chiarire. La malattia è considerata il risultato di un alterato processo di riparazione fibrotica in risposta a ripetuti insulti che colpiscono il polmone. I fattori di rischio comunemente associati allo sviluppo della IPF comprendono: fumo di sigaretta (specie se >20 pacchi/anno), età, reflusso gastro-esofageo, infezioni virali, familiarità (probabile predisposizione genetica) ed il sesso maschile.

Esistono forme familiari (<5%), caratterizzate dall'interessamento di 2 o più soggetti con parentela di primo grado. Le forme familiari insorgono in età più precoce rispetto alle forme sporadiche. Le mutazioni genetiche sinora identificate, associate a queste forme e che si possono ritrovare anche in alcuni casi di IPF sporadica, sono a carico dei geni per le telomerasi (TERT e TERC), per le proteine del surfattante (SFTPC, SFTPA2, ABCA3) e il polimorfismo di MUC5B. Tali mutazioni sono trasmesse con modalità autosomica dominante con penetranza incompleta.

La storia naturale della malattia è del tutto imprevedibile, in ogni caso la prognosi della stessa è severa ed infausta: la mediana della sopravvivenza dal momento della diagnosi in assenza di terapia è paragonabile a quella di alcune neoplasie, essendo compresa tra 3 e 6 anni.

Pneumopatie infiltrative diffuse secondarie ad esposizione

In questo capitolo vengono comprese tutte le pneumopatie infiltrative in qualche modo correlate ad esposizione e inalazione di sostanze organiche e inorganiche. Anche in questo caso l'elevato numero dei possibili fattori scatenanti (solo fra i farmaci viene riconosciuta un possibile nesso causale con centinaia di sostanze), la varietà delle espressioni radiologiche e cliniche, rende molto complessa la diagnosi differenziale, pertanto, risulta molto importante l'anamnesi e la valutazione multidisciplinare.

Una classificazione delle varie forme vede la presenza in questo gruppo di patologie: la polmonite da ipersensibilità (HP) nelle sue varianti acuta e cronica, cellulare e fibrosante, il gruppo delle polmoniti occupazionali, le pneumopatie da farmaci, da droghe, da radiazioni, post infettive e fumo correlate, come la malattia Interstiziale Polmonare associata a Bronchiolite Respiratoria (RBILD).

Le polmoniti da ipersensibilità hanno un'incidenza annuale stimata in 0,9 casi ogni 100.000 abitanti ovviamente molto più alta nei soggetti esposti. La prevalenza, infatti, può arrivare al 12% tra i contadini o al 25% circa in chi inala sostanze come isocianati o fluidi metallici.

Alcune di queste patologie ha carattere cronico con il rischio di sviluppare un fenotipo progressivo, altre carattere acuto come la HP. Fra le croniche le patologie da inalazione di sostanze inorganiche (anche dette pneumoconiosi) e le forme post infettive causano in genere un danno polmonare diretto con successiva attivazione del processo fibrogenetico, spesso a carattere progressivo. Fra le forme ad andamento acuto, le più frequenti sono le forme da radiazioni e da farmaci in cui il danno polmonare è spesso causa di attivazione di meccanismi su base allergica e/o autoimmune. La terapia di queste forme richiede l'assoluto allontanamento dalla fonte di esposizione, che alimenta il danno polmonare e spesso anche il ricorso a terapia antinfiammatoria (steroidica e immunosoppressiva). In alcuni casi assumono carattere progressivo e possono richiedere trattamento con farmaci antifibrosanti.

Pneumopatie infiltrative diffuse con presentazione cistica o con riempimento dello spazio aereo

In questo gruppo vengono incluse patologie diffuse polmonari con presentazione cistica, come la Istiocitosi polmonare a cellule di Langherans (LCH), la linfoangioleiomiomatosi (LAM) e quelle con riempimento dello spazio aereo come la proteinosi alveolare polmonare (PAP). Queste malattie riconoscono una patogenesi diversa.

La LCH è una patologia fumo correlata, manifestandosi quasi esclusivamente in soggetti fumatori o ex fumatori (anche di cannabis) fra i 20 e 40 anni. Ha un'incidenza di circa 1 - 1,5 casi per milione per anno. Comporta un accumulo di cellule di tipo immune nel polmone, quali le cellule di Langherans. Si presenta con cisti a pareti spesse di varie dimensioni e noduli scavati in varia evoluzione. L'anamnesi di fumatore e la presenza delle cellule tipiche anche nel BAL possono consentirne la diagnosi. La terapia richiede l'assoluta eliminazione del fumo e in alcuni casi anche terapia steroidica e/o immunosoppressiva. Alcuni studi dimostrano anche l'utilità dell'uso di cladribina farmaco citotossico con attività antiproliferativa.

La LAM è una patologia rara; nella forma sporadica interessa 3,3 casi per milione di donne. Colpisce infatti donne in età fertile con la caratteristica crescita anomala polmonare di cellule muscolari lisce atipiche nel polmone, alterazione dei vasi linfatici e presenza di tumori benigni addominali (angiolipomi renali). Nell'80% dei casi si associa a sclerosi tuberosa. Nella forma sporadica si presenta con cisti polmonari a parete sottile distribuite in tutto il polmone. Spesso esordisce con pneumotorace o versamenti chilosii pleurici. Per la diagnosi, oltre che la tipica presentazione radiologica può essere utile il dosaggio sierico di VEGF-D, un fattore di crescita linfatico, che ha dimostrato un'alta specificità sia per LAM sporadica che per quella associata a sclerosi tuberosa. Alcuni studi dimostrano l'efficacia di Sirolimus, inibitore dell'enzima

mTOR, nonostante abbia dimostrato anche tossicità e in alcuni casi resistenza. Recenti studi sembrano promettenti per l'utilizzo efficace di nintedanib.

La Proteinosi alveolare primitiva (PAP) è una patologia polmonare rara caratterizzata da accumulo negli alveoli di materiale proteinaceo (PAS positivo). Viene classificata in diversi tipi in base al meccanismo patogenetico. La forma primaria (incidenza stimata 1,4 – 9,7 per milione) comprende quella autoimmune e quella ereditaria, mentre altre due forme sono quella secondaria (incidenza 0,6 – 3 casi per milione) e quella congenita. La forma primaria è causata da un difetto nell'attività dei macrofagi inefficaci nella rimozione di proteine, surfactante e altre sostanze estranee dagli alveoli. La forma secondaria può invece essere associata a malattie ematologiche e oncologiche o dovuta ad infezioni o inalazione di sostanze tossiche. La diagnosi viene confermata dal quadro clinico e radiologico specifici (aspetto a "crazy paving") associato a rilievo BAL di liquido lattescente ricco di materiale proteinaceo, depositi granulari, macrofagi e detriti cellulari. Può essere di aiuto il riscontro nel siero di anticorpi diretti verso Granulocyte-Macrophage Colony stimulating factor (GM-CSF). In assenza di questi elementi è necessaria biopsia polmonare. La terapia si fonda ancora oggi sul lavaggio polmonare totale, ovvero il lavaggio polmonare continuo selettivo con soluzione salina a paziente intubato.

Interstiziopatie polmonari associate a SARDs

Le malattie reumatologiche sistemiche possono essere complicate dallo sviluppo di interstiziopatie polmonari (ILD), manifestazioni cliniche di rilievo per l'elevato impatto prognostico e l'associazione con un incremento significativo della mortalità. Tali condizioni sono ad oggi ancora sottodiagnosticate. I pazienti affetti da SARDs costituiscono una popolazione a rischio di sviluppo di ILD e, pertanto, richiedono appropriati screening che consentano una diagnosi tempestiva anche di forme subcliniche, che in una percentuale variabile di pazienti sono destinate alla progressione.

In pazienti con riconosciuti fattori di rischio di sviluppo di ILD deve essere effettuato un monitoraggio clinico che includa indagini specifiche - quali la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) e prove di funzionalità respiratoria - volte alla rilevazione tempestiva dell'interessamento interstiziale. L'identificazione precoce e l'estensione della ILD consente l'avvio di un trattamento mirato in fase iniziale, con il potenziale beneficio di rallentare la progressione della fibrosi e migliorare significativamente gli outcome clinici.

Le ILD in pazienti con SARDs tendono a manifestarsi in soggetti più giovani rispetto alla IPF e presentano una marcata variabilità fenotipica. I pattern radiologici più frequentemente osservati sono NSIP (non-specific interstitial pneumonia), ma possono anche includere UIP (usual interstitial pneumonia), LIP (lymphoid interstitial pneumonia) e OP (organizing pneumonia). Tali forme si associano spesso a segni sistemici extrapolmonari - come fenomeno di Raynaud, artrite infiammatoria, "mani da meccanico", e a un profilo autoanticorpale sierologico specifico, utile nel supporto diagnostico e prognostico.

Le ILD associate a SARDs rappresentano circa il 15% di tutte le interstiziopatie polmonari, e differiscono dall'IPF, oltre che per prognosi, anche per il loro decorso generalmente più eterogeneo.

Interstiziopatie polmonari associate ad artrite reumatoide

Nell'artrite reumatoide (AR) l'ILD rappresenta una delle complicanze extra-articolari più rilevanti, con una prevalenza clinicamente stimata tra il 5% e il 10%, che può raggiungere il 20% se si considerano anche le forme subcliniche. Dopo la malattia cardiovascolare, la ILD costituisce la seconda causa di mortalità nei

pazienti affetti da AR, con un rischio di morte fino a tre volte superiore rispetto ai soggetti senza coinvolgimento polmonare. Queste evidenze supportano la necessità di una diagnosi precoce e di un monitoraggio sistematico nei soggetti a rischio. Fattori associati a una maggiore incidenza di AR-ILD includono il sesso maschile, l'età avanzata, l'abitudine tabagica attiva o pregressa, nonché la presenza sierologica di autoanticorpi ad alto titolo, in particolare gli anticorpi anti-CCP (più frequentemente del fattore reumatoide), e la presenza del polimorfismo genetico MUC5B. Il pattern radiologico più frequentemente riscontrato nei pazienti con AR-ILD è la UIP, associata a prognosi sfavorevole e a una sopravvivenza mediana di 3–5 anni. Al contrario, il pattern NSIP presenta un decorso clinico più benigno, con una sopravvivenza a 5 anni stimata fino al 90%.

Interstiziopatie polmonari associate a sclerosi sistemica

Nella sclerosi sistemica (SSc) l'ILD costituisce la principale causa di morte. Essa può manifestarsi precocemente, generalmente entro i primi 5 anni dall'esordio della malattia, con maggiore frequenza nella forma diffusa rispetto a quella limitata. La prevalenza del coinvolgimento polmonare sintomatico è del 50%, ma sale fino all'80-90% se si considerano anche le forme subcliniche, rilevabili tramite HRCT. Il pattern radiologico predominante è NSIP, mentre i pattern UIP e OP sono meno frequenti.

Dal punto di vista sierologico, la presenza di anticorpi anti-topoisomerasi I (Scl-70) è strettamente associata a un aumento del rischio di sviluppare ILD, mentre la positività per anticorpi anti-centromero e il pattern centromerico degli ANA sono correlati a una minore probabilità di coinvolgimento polmonare.

Interstiziopatie polmonari associate a miopatie infiammatorie idiopatiche

Le miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie autoimmuni sistemiche caratterizzate da infiammazione muscolare (ad eccezione della variante amiotopica) e, frequentemente, da manifestazioni extramuscolari, tra cui polmonari, che sono quelle associate a prognosi peggiore.

La dermatomiosite e la polimiosite presentano ILD in una proporzione variabile di pazienti, con circa il 20–30% dei pazienti che svilupperà una ILD clinicamente significativa. La prevalenza di tale coinvolgimento è maggiore (fino all'80%) nei pazienti affetti dalla sindrome anti-sintetasi (ASSD), che si caratterizza dal riscontro di anticorpi anti-tRNA sintetasi (es. anti-Jo1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, etc) e spesso la ILD è la prima manifestazione di malattia.

Meritevole di particolare attenzione, poi, la dermatomiosite con anti-MDA5 positivi, caratterizzata tanto da un raro coinvolgimento muscolare (amiotopica), quanto da un assai frequente coinvolgimento polmonare, spesso a progressione molto rapida e associato a prognosi severa, con mortalità elevata nel primo anno dalla diagnosi.

I pattern radiologici più frequentemente osservati sono la NSIP e la OP, talvolta coesistendo. Il pattern UIP, invece, meno comune rispetto ai precedenti, è stato osservato per lo più in pazienti con polimiosite di lunga durata o in fenotipi da overlap con AR.

Interstiziopatie polmonari associate a sindrome di Sjögren

La sindrome di Sjögren (SS) è una connettivopatia (CTD) caratterizzata da coinvolgimento ghiandolare (la cui compromissione causa sindrome secca) e vari domini extra-ghiandolari, tra i quali quello polmonare. Sierologicamente si caratterizza per la presenza di anticorpi anti-SSA (Ro), anti-SSB (La) e la positività ANA. In questo contesto, il coinvolgimento dell'interstizio polmonare si può presentare con pattern radiologici quali, in ordine di prevalenza, NSIP, UIP, OP e LIP.

Interstiziopatie polmonari associate a Lupus Eritematoso Sistemico

Il Lupus Eritematoso sistemico (LES) ha una prevalenza generalmente più bassa rispetto alle altre CTD e il coinvolgimento polmonare interstiziale è relativamente poco comune. Più frequentemente, infatti, il LES coinvolge i polmoni con sierosite, emorragia alveolare o ipertensione polmonare. Tuttavia, quando presente, l'ILD nel LES indica spesso una malattia di lunga data o più severa. I pattern radiologici più frequenti sono NSIP, OP o, in minor misura UIP. Dal punto di vista sierologico, i profili anticorpali tipici includono ANA, anti-dsDNA e anti-Sm, frequentemente associati a forme sistemiche più attive o prolungate.

Interstiziopatie polmonari associate a connettivite mista

La connettivite mista (MCTD), una CTD caratterizzata sierologicamente dalla presenza dell'anticorpo anti-U1 ribonucleoproteina (U1-RNP), a titolo significativo, e che si contraddistingue per un fenotipo clinico eterogeneo, che include contemporaneamente manifestazioni osservabili in altre connettivopatie sistemiche come la SSc, SS, LES, AR, IIM. In questa patologia il coinvolgimento interstiziale polmonare è molto frequente. Il pattern più frequente è NSIP e, a seguire, UIP e LIP.

Interstiziopatie polmonari associate a vasculiti ANCA-associate

Le vasculiti ANCA-associate possono determinare un interessamento di tipo fibrotico polmonare. Tra tutte, la poliangioite microscopica (caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-MPO o p-ANCA) è quella che si associa maggiormente a ILD, talvolta presentando come prima di manifestazione di malattia la malattia interstiziale. Dal punto di vista radiologico, il pattern predominante è UIP ma si possono riscontrare anche OP o NSIP, talora concomitanti. In tal caso, oltre il quadro radiologico e la sierologia specifica, la possibile presenza di emottisi o emorragia alveolare orienta ancor più la diagnosi. Meno frequente, invece, è l'evoluzione fibrotica polmonare in pazienti affetti da granulomatosi con poliangioite (GPA), in cui prevale la flogosi granulomatosa del parenchima polmonare, ed ancor meno in quelli affetti da granulomatosi con poliangioite (EGPA), caratterizzata prevalentemente dal danno mediato dagli eosinofili e da infiltrati polmonari migranti evidenziabili all'imaging.

Interstiziopatie polmonari associate a sarcoidosi

La sarcoidosi è una malattia infiammatoria sistemica a eziologia sconosciuta, caratterizzata dalla formazione di granulomi non caseosi. Nel 90% dei casi coinvolge il parenchima polmonare, mentre le manifestazioni extrapolmonari, meno frequenti, possono interessare occhi, cute, cuore, milza, fegato, sistema nervoso centrale e periferico. La sarcoidosi polmonare si presenta tipicamente con

linfadenopatie ilari e mediastiniche e/o con noduli a distribuzione perilinfatica. Raramente evolve verso una forma fibrosante con coinvolgimento dei lobi superiori che appaiono ridotti di volume. Tra gli esami di laboratorio, l'elevazione dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) può supportare la diagnosi e riflettere l'attività di malattia. Infine, l'esame istologico, mediante il riconoscimento dei caratteristici granulomi non caseosi, può completare l'iter diagnostico. La prognosi della sarcoidosi è generalmente favorevole. Molti casi si risolvono spontaneamente senza necessità di trattamento, riservato, invece, ai pazienti sintomatici o con progressione della malattia.

Fibrosi polmonari progressive (PPF)

Le pneumopatie infiltrative diffuse, escludendo l'IPF quasi sempre con andamento progressivo in tempi brevi, possono avere un andamento nel tempo quanto mai diverso. In molti casi, nonostante la terapia instaurata, mostrano un'evoluzione clinico, funzionale e radiologica caratterizzata da una progressione rapida. Ciò ha reso indispensabile, anche e soprattutto alla luce dei risultati positivi dell'applicazione delle terapie antifibrotiche riservate in passato solo all'IPF anche a queste patologie, una definizione precisa della progressività utilizzando parametri obiettivabili.

In un paziente con ILD nota o sconosciuta diversa dalla IPF, la PPF viene definita per la presenza di almeno due dei tre criteri quali clinico, funzionale e radiologico (Figura 4). Vengono escluse le forme nelle quali è evidente una causa alternativa di peggioramento.

Figura 4. Criteri clinici, funzionali e radiologici della PPF.

In un paziente con ILD di origine nota o non nota oltre alla IPF con evidenza radiologica di fibrosi polmonare, PPF è definita come almeno due dei seguenti tre criteri avvenuti entro l'anno passato senza una spiegazione alternativa*:

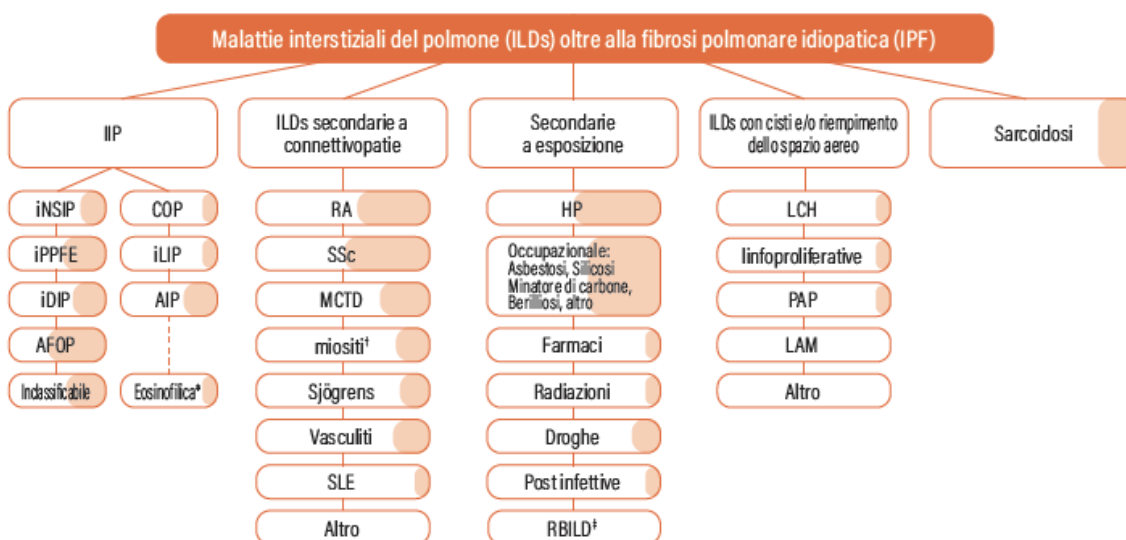
- 1) peggioramento dei sintomi respiratori
- 2) evidenza funzionale di progressione di malattia (uno dei seguenti)
 - a) declino assoluto della FVC > 5% del predetto entro 1 anno di follow-up
 - b) declino assoluto della DL_{CO} (corretta per Hb) > 10% del predetto entro 1 anno di follow-up
- 3) evidenza radiologica di progressione di malattia (uno o più dei seguenti)
 - a) aumentata estensione o severità delle bronchiectasie e bronchioloectasie da trazione
 - b) nuove aree a vetro smerigliato con bronchiectasie da trazione
 - c) nuove fini reticolazioni
 - d) aumentata estensione o grossolanità delle alterazioni reticolari
 - e) nuovo o aumentato honeycombing
 - f) aumentata perdita di volume lobare

Abbreviazioni: ILD = malattie interstiziali del polmone; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; PPF = fibrosi polmonare progressiva.

*Anche se è decisivo escludere cause alternative di peggioramento per tutti i pazienti con sospetta progressione, è particolarmente importante nei pazienti con peggioramento dei sintomi respiratori e/o declino della DL_{CO} data la più bassa specificità di queste variabili per le PPF rispetto alla FVC e alla TC del torace.

Nella figura sottostante è indicata (area piena) la percentuale stimata di pazienti fra le diverse forme di ILD, non IPF, che mostra un andamento progressivo.

Figura 5. Stima della percentuale dei pazienti nelle diverse forme di ILD ad andamento progressivo.



Fonte: Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 205, Iss 9, pp e18–e47, May 1, 2022

Nei pazienti con tali caratteristiche è possibile oggi iniziare terapia con nintedanib, farmaco che ha dimostrato di rallentare l'evoluzione della patologia. Non ancora chiara è invece la gestione della terapia standard da associare o meno alla terapia antifibrotica anche in termini di tolleranza.

2. ASPETTI RADIOLOGICI DELLE PNEUMOPATIE FIBROSANTI

La TC ad alta risoluzione rappresenta l'indagine di elezione per il riconoscimento dei segni di fibrosi polmonare e per l'identificazione del fenotipo progressivo nonché per eventuali complicanze

L'identificazione accurata del pattern TC in associazione con i dati clinici e laboratoristici nella maggior parte dei casi consente una diagnosi non invasiva della patologia fibrosante polmonare. La biopsia polmonare, pertanto, viene utilizzata soltanto in casi selezionati quando il pattern radiologico risulta indeterminato ed i dati clinico-funzionali non sono sufficienti.

Le patologie fibrosanti polmonari mostrano spesso un comportamento progressivo ed una prognosi peggiore per cui l'identificazione precoce in TC della fibrosi polmonare ed il rapido riconoscimento della evoluzione consentono di iniziare rapidamente un trattamento antifibrotico.

Il primo step è rappresentato dall'utilizzo di una tecnica TC adeguata, sottolineata dalle linee guida del American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/Japanese Respiratory Society

(JRS)/Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) per la diagnosi di IPF. La TC deve essere effettuata in posizione supina, in massima inspirazione, con le braccia posizionate al di sopra della testa. Le scansioni in espirazione sono raccomandate alla prima valutazione del paziente per identificare delle patologie delle piccole vie aeree, come l'intrappolamento aereo comunemente riscontrato nei pazienti con polmonite da ipersensibilità o artrite reumatoide e sarcoidosi.

Tabella 1. Parametri di acquisizione e ricostruzione delle immagini.

Modalità di scansione	Acquisizione volumetrica
Tensione del tubo	120 kVp (100–140 adattata al BMI)
Tempo di rotazione	Il più breve possibile ($\leq 0,5$ s)
Avanzamento del lettino	Pitch massimo
Tempo di scansione	< 10 s
Dose efficace	< 3 mSv
Mezzo di contrasto endovenoso	Nessuno
Controllo automatico dell'esposizione (modulazione della corrente/tensione del tubo, selezione automatica dei kV)	Raccomandato
Spessore di strato	$\leq 1,5$ mm
Kernel	Alta risoluzione
Intervallo di ricostruzione	Contiguo o sovrapposto (0,5–0,7 mm, a seconda dello spessore di strato)
Algoritmi di ricostruzione avanzati	Se applicabili
Matrice di ricostruzione	Minimo 512×512
Proiezione di intensità minima (mIP)	Spessore del blocco 7–10 mm (per differenziare honeycombing da bronchiectasie, visualizzazione dell'intrappolamento aereo)

Una volta acquisito l'esame in maniera adeguata devono essere identificati i principali segni TC di fibrosi polmonare caratterizzati dalla presenza di "polmone ad alveare", bronchiectasie e bronchiolectasie da trazione, distorsione dell'architettura polmonare ed il pattern reticolare.

Il "**polmone ad alveare**" identifica la presenza di formazioni cistiche di dimensioni variabili da pochi mm ad alcuni cm e pareti spesse (2-3 mm), che sono disposte in sede subpleurica in uno o più strati. La presenza di questi reperti in sede basale e posteriore è un segno specifico per il pattern UIP.

Le **bronchiectasie e bronchiolectasie da trazione** sono caratterizzate da una irregolare dilatazione del lume bronchiale associato con pareti bronchiali ispessite ed irregolari.

La **distorsione dell'architettura polmonare** identifica una condizione in cui la normale architettura del parenchima polmonare è alterata in maniera focale e diffusa ed è spesso associata a riduzione di volume lobare e/o polmonare.

Il **pattern reticolare** è causato da un ispessimento dell'interstizio intralobulare e/o interlobulare e si identifica in TC come un fine reticolo nel contesto del lobulo secondario ed un aspetto irregolare dei setti interlobulari, creando spesso una dilatazione del bronchiolo centrolobulare ed una distorsione della normale morfologia esagonale del lobulo secondario.

La distribuzione di questi reperti TC, così come dei reperti associati, consentono di formulare delle ipotesi diagnostiche.

Nel **Pattern UIP** le alterazioni sono tipicamente periferiche, con una predominanza al terzo medio-inferiore dei polmoni ed in sede posteriore. Se è presente il polmone ad "alveare" si parla di pattern UIP tipico se questo è assente e sono presenti prevalentemente bronchiectasie bronchioectasie da trazione si parla di pattern UIP probabile. La tabella sottostante riporta la classificazione TC del pattern UIP

Tabella 2. Classificazione TC del pattern UIP.

	HRCT Pattern			
	UIP Pattern	Probable UIP Pattern	Indeterminate for UIP	CT Findings Suggestive of an Alternative Diagnosis
Level of confidence for UIP histology	Confident (>90%)	Provisional high confidence (70–89%)	Provisional low confidence (51–69%)	Low to very low confidence (≤50%)
Distribution	- Subpleural and basal predominant - Often heterogeneous (areas of normal lung interspersed with fibrosis) - Occasionally diffuse - May be asymmetric	- Subpleural and basal predominant - Often heterogeneous (areas of normal lung interspersed with reticulation and traction bronchiectasis/bronchioectasias)	Diffuse distribution without subpleural predominance	- Peribronchovascular predominant with subpleural sparing (consider NSIP) - Perilymphatic distribution (consider sarcoidosis) - Upper or mid lung (consider fibrotic HP, CTD-ILD, and sarcoidosis) - Subpleural sparing (consider NSIP or smoking-related IP)
CT features	- Honeycombing with or without traction bronchiectasis/bronchioectasias - Presence of irregular thickening of interlobular septa - Usually superimposed with a reticular pattern, mild GGO - May have pulmonary ossification	- Reticular pattern with traction bronchiectasis/bronchioectasias - May have mild GGO - Absence of subpleural sparing	CT features of lung fibrosis that do not suggest any specific etiology	- Lung findings - Cysts (consider LAM, PLCH, LIP, and DIP) - Mosaic attenuation or three-density sign (consider HP) - Predominant GGO (consider HP, smoking-related disease, drug toxicity, and acute exacerbation of fibrosis) - Profuse centrilobular micronodules (consider HP or smoking-related disease) - Nodules (consider sarcoidosis) - Consolidation (consider organizing pneumonia, etc.) - Mediastinal findings - Pleural plaques (consider asbestosis) - Dilated esophagus (consider CTD)

Fonte: Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205(9):e18–e47.

I pattern UIP tipico e probabile sono frequentemente associati, in un adeguato contesto clinico, con la fibrosi polmonare idiopatica. Tuttavia, il pattern UIP può essere osservato anche in altre condizioni (ad esempio, malattie del tessuto connettivo, asbestosi, polmonite da ipersensibilità) con o senza altri reperti associati. Nell'artrite reumatoide il pattern UIP si presenta maggiormente localizzato nei lobi superiori, con un polmone ad Alveare esuberante e con netta demarcazione tra il polmone malato ed il polmone sano.

La **NSIP fibrosante (fNSIP)** può essere associata a un'estensione variabile di aree "a vetro smerigliato" (che riflettono l'infiammazione interstiziale) e a una distribuzione più diffusa o peribroncovascolare rispetto all'UIP. Nella fNSIP possiamo riscontrare un minimo risparmio delle superfici subpleuriche, segno suggestivo ma non patognomonic.

I pattern UIP e NSIP sono frequentemente riscontrati in pazienti con malattie del connettivo e la frequenza delle manifestazioni polmonari nelle malattie del tessuto connettivo viene riportata nella tabella sottostante.

Tabella 3. Frequenza delle Manifestazioni Polmonari nelle Malattie del Tessuto Connettivo.

Tipo di Malattia del Tessuto Connettivo	UIP	NSIP	OP	LIP	DAD	Emorragia	Mal. delle vie aeree
Artrite reumatoide	+++	++	++	+	+	-	+++
Sclerosi sistemica progressiva	+	+++	+	-	+	-	-
Dermatomiosite/polimiosite	+	+++	+++	-	++	-	-
Sindrome di Sjögren	+	+++	-	++	+	-	+
Malattia mista del tessuto connettivo	+	++	+	-	-	-	-
Lupus eritematoso sistemico	+	++	+	+	++	+++	-

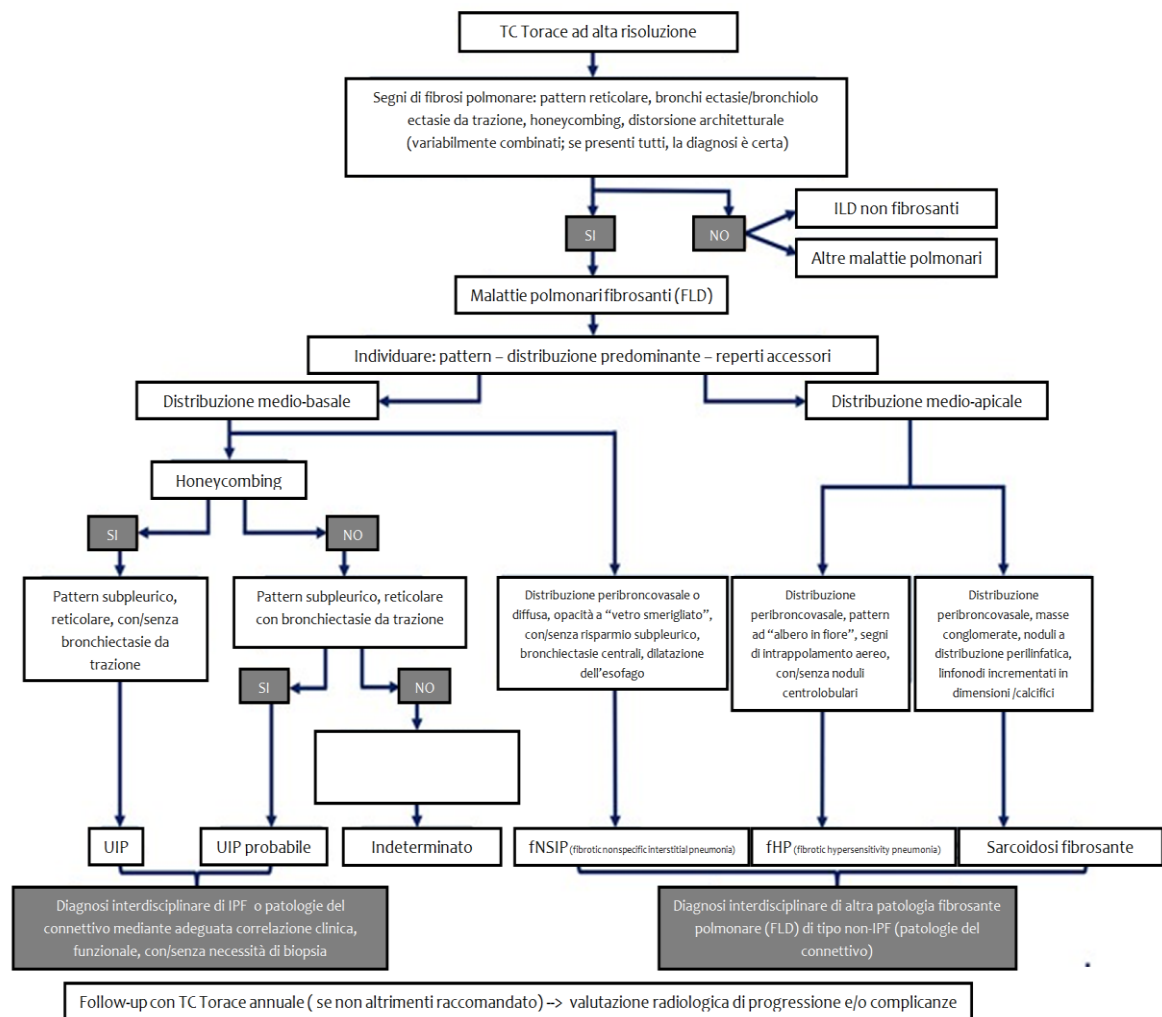
Nota: I simboli nelle colonne indicano la **frequenza** con cui si verifica una caratteristica o un pattern: “+” = bassa frequenza; “++” = frequenza intermedia; “+++” = alta frequenza; “ ” (vuoto) = assenza della caratteristica

La distribuzione dei segni di fibrosi polmonare prevalentemente al terzo medio -superiore si riscontra anche in altre condizioni.

Nella sarcoidosi fibrosante e nella polmonite da ipersensibilità fibrosante (fHP) la fibrosi è più comunemente peribroncovascolare e localizzata nelle zone centrali e superiori dei polmoni. In entrambe le condizioni sono presenti altri reperti TC che supportano l’eziologia sottostante.

Il “pattern a tre densità” (coesistenza di opacità a vetro smerigliato, ridotta attenuazione polmonare e polmone normale) è altamente specifico per la fHP e facilita la diagnosi differenziale con la fibrosi polmonare idiopatica (IPF). La presenza di noduli perilinfatici, masse conglomerate peribroncovascolari e linfonodi ingranditi o calcificati, supportano la diagnosi di sarcoidosi.

Figura 6. Algoritmo diagnostico radiologico.



Tradotta e modificata da: Larici AR, Biederer J, Cicchetti G et al (2025) *ESR Essentials: imaging in fibrotic lung diseases—practice recommendations by the European Society of Thoracic Imaging European Radiology* 35:2245–2255

Altro aspetto radiologico da considerare è l'identificazione di progressione di malattia e l'insorgenza di complicanze. I criteri radiologici di progressione sono riassunti nella fig. 4. Allo stato attuale non ci sono linee guida sulla tempistica del follow-up radiologico; un controllo radiologico annuale può essere appropriato per valutare eventuali progressione e/o complicanze, quali esacerbazione acuta, ipertensione polmonare e tumore del polmone.

3. ISTITUZIONE DEL FIBROSI BOARD

Nel panorama delle malattie interstiziali polmonari esistono quadri atipici di difficile interpretazione, che richiedono il parere di specialisti esperti che operano all'interno di un team multidisciplinare e che permettono di arrivare ad una corretta diagnosi differenziale.

Di fatti, la gestione di questa patologia, vista la complessità della stessa, richiede un approccio multidisciplinare. Per tale motivo, e grazie alla disponibilità in questi ultimi anni di farmaci innovativi, l'approccio multidisciplinare diventa un plus per i pazienti in termini di sopravvivenza e di gestione della stessa patologia.

Pertanto, la Regione intende formalizzare **l'istituzione di un Fibrosi Board**, ovvero un team multidisciplinare, composto dallo pneumologo, con funzioni di coordinamento, radiologo e reumatologo, con possibilità di coinvolgere altri specialisti a seconda dei casi da discutere. Nello specifico, può essere richiesta la presenza di anatomopatologi e chirurghi toracici ove si ravvisi la necessità di eseguire indagini diagnostiche di II livello tramite biopsia chirurgica/endoscopica polmonare, analisi citofluorimetria.

Il Fibrosi board dovrebbe essere coadiuvato dalla figura del case-manager, che si occuperà di:

- informare il paziente sui successivi passaggi diagnostici e/o terapeutici da eseguire;
- contattare i professionisti del team multidisciplinare;
- mantenere i contatti con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale.

Il Fibrosi Board rappresenta uno strumento di indirizzo per la gestione clinica e un migliore processo d'assistenza, basato su forti evidenze scientifiche e sulla forte collaborazione delle varie discipline specialistiche. L'esperienza clinica e il background scientifico dei vari componenti del team rendono possibile attuare un cambio di passo importante. Nello specifico, obiettivi del Fibrosi Board sono:

- corretto inquadramento diagnostico e trattamento precoce delle patologie a interessamento polmonare;
- fornire ai pazienti un percorso strutturato per il follow-up;
- migliorare la gestione delle riacutizzazioni;
- discutere i casi già diagnosticati, che potrebbero richiedere un successivo cambio di strategia terapeutica.

Tutti i pazienti con un quadro clinico complesso dovrebbero essere discussi nell'ambito del Fibrosi Board.

Ogni Azienda deve, entro 90 giorni dall'avvenuto recepimento da parte della ASL del PDTA regionale, formalizzare l'istituzione e la composizione del Fibrosi board. Ciò rappresenta uno standard qualitativo per il trattamento della fibrosi polmonare.

4. AMBULATORIO DI FIBROSI POLMONARE

Al fine di garantire una mirata gestione e presa in carico del paziente con fibrosi polmonare, la Regione programma l'attivazione di Ambulatori di Fibrosi Polmonare, nell'ambito delle UU.OO. di pneumologia, **1 per ASL**.

Gli Ambulatori sono gestiti dallo pneumologo e vi afferiscono tutte le figure professionali che compongono il Fibrosi board.

Si rende necessario un riconoscimento formale degli Ambulatori di Fibrosi Polmonare da parte di ogni ASL, da effettuarsi entro 90 giorni dal recepimento da parte della ASL del PDTA regionale.

Accedono agli Ambulatori di Fibrosi Polmonare i pazienti con quadro clinico complesso.

Presso gli Ambulatori vengono svolte attività di:

- Anamnesi clinica;
- Inquadramento diagnostico;
- Prescrizione del piano terapeutico;
- Follow-up.

Il paziente accede all'Ambulatorio di Fibrosi Polmonare mediante impegnativa del MMG o di altro Specialista per: *"Prima visita presso l'Ambulatorio di Fibrosi Polmonare"*, con classe di priorità secondo quanto stabilito dall'Allegato 1.

Il paziente esegue visita di controllo mediante prescrizione su ricettario SSR per: *"Visita di controllo presso l'Ambulatorio di Fibrosi Polmonare"*, da parte del medico specialista dell'Ambulatorio di Fibrosi Polmonare, con prenotazione tramite CUP di II livello.

La Regione provvederà ad aggiornare il vigente Catalogo Unico Regionale (CUR) con le seguenti visite specialistiche:

- Prima visita presso ambulatorio di Fibrosi Polmonare;
- Visita di controllo presso ambulatorio di Fibrosi Polmonare.

Gli specialisti, una volta accertata la complessità del caso, prescriveranno sul ricettario SSR gli esami ritenuti necessari per arrivare al giusto inquadramento diagnostico, fornendo al paziente direttamente le date di esecuzione degli stessi e le impegnative del caso.

La procedura organizzativa viene svolta dal case-manager dell'Ambulatorio che, al momento della visita nell'ambulatorio, attraverso un CUP di II livello fornisce gli appuntamenti dei vari esami real-time.

Al fine di garantire una rapida presa in carico, si raccomanda alle ASL di predisporre slot dedicati per le prenotazioni radiologiche.

5. PERCORSO DI PRESA IN CARICO

Il percorso per sospetto di fibrosi polmonare viene attivato dal MMG o da altro Specialista ospedaliero o territoriale.

Il paziente che entra nel PDTA presenta i seguenti segni e sintomi: dispnea, la cui entità è proporzionale alla progressione della patologia, tosse secca e/o stizzosa, clubbing digitale e/o crepitazioni “velcro like” all’obiettività toracica (sensibilità 100% circa), familiarità per patologia fibrotica polmonare, eventuale radiografia del torace, eseguita per altra motivazione, con positività per sospetta interstiziopatia. Con il progredire della malattia possono essere presenti segni di ipertensione polmonare e di insufficienza cardiaca destra che concorrono allo stato di intensa dispnea dei pazienti.

Il MMG o altro specialista a seguito dell’anamnesi e dell’esame obiettivo inviano il paziente presso l’Ambulatorio di Fibrosi Polmonare per i necessari approfondimenti diagnostici, tra cui la TC torace ad alta risoluzione (HRCT), considerato l’esame più importante all’interno del percorso diagnostico, pertanto, deve essere eseguita da radiologi esperti in pneumopatie interstiziali.

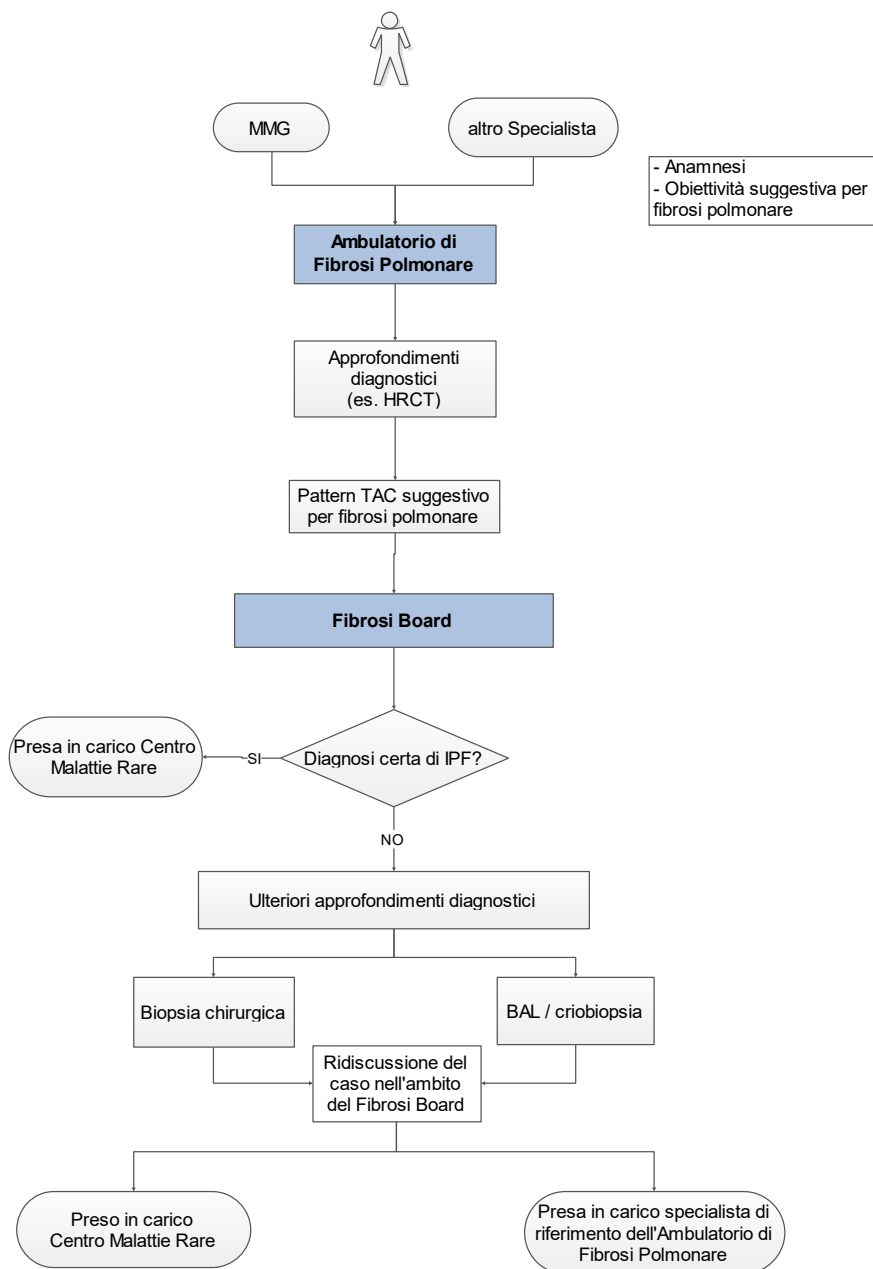
Il sospetto diagnostico si basa sul riscontro alla TC del torace ad alta risoluzione di un pattern caratteristico da integrare con ulteriori indagini diagnostiche associate alla storia anamnestica. I risultati di tali indagini saranno oggetto di valutazione da parte del Fibrosi Board.

I casi per i quali è possibile formulare diagnosi certa di IPF (codice RHG010) saranno subito presi in carico da parte del Centro di riferimento della Rete regionale per le Malattie Rare, mentre i casi con diagnosi non certa saranno sottoposti ad ulteriori approfondimenti diagnostici.

I Centri di riferimento regionale per la fibrosi polmonare idiopatica, sulla base dell’ultimo aggiornamento della Rete delle malattie rare ex DGR n. 73/2024, sono le UU.OO. di Pneumologia dei Presidi Ospedalieri di L’Aquila, Chieti, Pescara e Teramo.

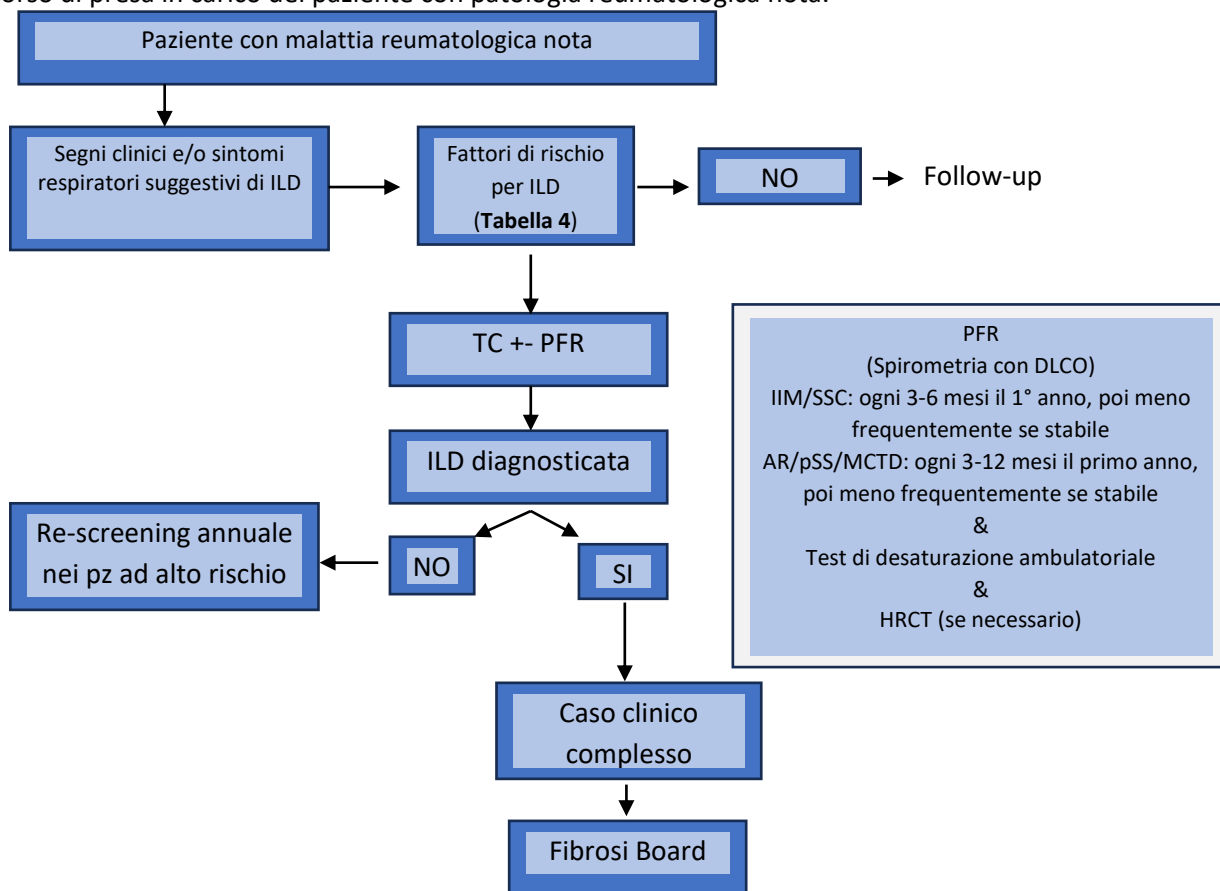
Il Fibrosi Board sottopone quindi il paziente ad ulteriori approfondimenti diagnostici, in base ai quali il paziente può ricevere diagnosi di IPF, con conseguente presa in carico presso il Centro malattie rare o in caso di diagnosi alternativa il paziente viene preso in carico dallo specialista di riferimento all’interno dell’Ambulatorio di Fibrosi Polmonare, il quale fornirà il piano terapeutico e si occuperà dei monitoraggi.

Figura 7. Percorso di presa in carico.



Il coinvolgimento polmonare è comune nelle malattie reumatiche e contribuisce a determinare una prognosi sfavorevole. Infatti, nella maggior parte dei pazienti affetti da patologia reumatica, l'impegno polmonare rappresenta la manifestazione d'organo più frequente, oltre ad essere quella che incide maggiormente sulla mortalità degli individui affetti. Pertanto, ai fini di una più rapida diagnosi precoce, il paziente che presenta una patologia reumatica nota segue il percorso delineato nella figura sottostante.

Figura 8. Percorso di presa in carico del paziente con patologia reumatologica nota.



Fonte: Johnson, Sindhu R et al. "2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Screening and Monitoring of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases." *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) vol. 76,8 (2024): 1201-1213. doi:10.1002/art.42860

Può essere utile, per i pazienti con patologie di pertinenza reumatologica seguiti presso il DH ospedaliero di riferimento, usufruire di un'agenda dedicata, stante la necessità di identificare precocemente le forme a coinvolgimento polmonare e/o di monitorarne l'andamento nel tempo, alla luce delle recenti acquisizioni sulle forme progressive (PPF-ILD). I fattori di rischio per le ILD vengono di seguito riportati.

Tabella 4. Fattori di rischio per ILD

PATOLOGIA	FATTORI DI RISCHIO
Sclerosi sistemica	ANA con pattern nucleolare
	Anti-Scl-70
	dcSSc
	Sesso maschile
	Etnia africana
	Early disease (primi 5-7 anni dalla diagnosi)
	Elevati indici di flogosi
Artrite reumatoide	Positività ad alto titolo di Fattore reumatoide e ACPA
	Fumo di sigaretta
	Esordio in età avanzata
	Sesso maschile
	Elevato BMI
Miopatia infiammatoria idiopatica	Positività per Anti-sintetasi (Jo-1, PL7, PL12, EJ, OJ, KS, Ha, Zo), anti-MDA5, anti-Ku, anti-Pm/Scl, anti-Ro52

	Mani da meccanico
	Artriti/artralgie
	Lesione ulcerative
Connettivite mista	Disfagia
	Fenomeno di Raynaud
	Altre segni clinici/laboratoristici di SSc
Sindrome di Sjögren	Anti-Ro52
	ANA
	Fenomeno di Raynaud
	Età avanzata
	Linfopenia
	Carie dentarie severe

5.1 Fase diagnostica

L'inizio clinico delle interstiziopatie polmonari è solitamente graduale, ma può manifestarsi anche in forma acuta. La radiografia non è sensibile né specifica nella valutazione di patologie fibrosanti, infatti, essa consente di identificare solo forme avanzate di fibrosi polmonare o identificare delle complicanze in pazienti già noti. La TC rappresenta l'indagine di elezione identificando il pattern predominante che può essere reticolare. I pattern ovviamente possono anche essere presenti contemporaneamente. Lo stesso pattern può essere identificato in varie patologie per cui l'associazione dei dati clinico-funzionali e dei reperti TC predominanti e secondari consentono di formulare l'ipotesi diagnostica più corretta.

Considerando il pattern fibrosante e tra questi il pattern UIP, come sottolineato nella parte radiologica di questo documento, le linee guida prevedono la classificazione in quattro categorie: UIP, UIP probabile, UIP indeterminata e diagnosi alternativa.

I reperti TC del pattern UIP tipico sono l'honeycombing, le bronchiectasie o bronchiolectasie da trazione. Dalla letteratura risulta che il valore positivo predittivo di una diagnosi radiologica di UIP effettuata alla HRCT per una diagnosi istologica di UIP è molto elevato, fra il 90 ed il 100%, vi è comunque una minoranza di pazienti con diagnosi istologica di UIP che non hanno i criteri radiologici di UIP.

I pazienti con pattern di UIP Probabile mostrano la presenza di alterazioni reticolari predominanti in sede subpleurica basale bilaterale e bronchiectasie da trazione periferiche o bronchiolectasie, seppure in assenza di honeycombing; può essere presente anche una minima quota, non predominante, di ground glass. A molti pazienti con un pattern di UIP Probabile alla HRCT verrà comunque attribuita una diagnosi di IPF, dopo aver valutato altri elementi, in particolare la distribuzione delle alterazioni fibrosanti, il contesto clinico-anamnestico e solo infine il pattern istopatologico.

Il termine pattern Indeterminato si utilizza in quei casi con sospetto clinico di IPF in cui le alterazioni fibrotiche non sono suggestive dei pattern UIP o UIP Probabile, ma neppure di altre diagnosi alternative. Circa il 30% dei casi di IPF diagnosticate mediante l'istologia può presentarsi con questo pattern alla HRCT.

Nei pazienti con sospetto clinico di IPF, la TC può identificare un pattern radiologico compatibile con diagnosi alternative per la distribuzione delle alterazioni (prevalentemente apicali o del lobo medio o a livello peribroncovascolare o perilinfatico), per il tipo di alterazioni (cisti, marcata attenuazione a mosaico, ground glass predominante, micronoduli profusi, noduli centrolobulari, nodulazioni polmonari e consolidazioni), o per la presenza di altri segni specifici (placche pleuriche, dilatazione esofagea, erosioni distali della clavicola, linfadenomegalie di grandi dimensioni, versamento pleurico e ispessimento pleurico).

I pazienti con interstiziopatia polmonare alle prove di funzionalità respiratoria mostrano più

frequentemente un difetto ventilatorio restrittivo, anche se a volte può presentarsi un quadro ostruttivo.

Inizialmente può essere presente un quadro di insufficienza respiratoria da sforzo che può evolvere in un quadro di insufficienza respiratoria cronica nelle fasi di evoluzione del quadro fibrotico.

Nei casi di fibrosi polmonare idiopatica l'esame obiettivo del torace evidenzia la presenza di fine crepitazioni ("a velcro") prevalentemente alle basi polmonari nella quasi totalità dei pazienti con IPF, pertanto, è un reperto importante presente fin dall'esordio e che deve far sospettare la malattia. Inoltre, obiettivamente sarà possibile osservare, nel 30-50% dei casi, la presenza di ippocratismo digitale, caratterizzato dalla presenza di falangi distali "a bacchetta di tamburo" e unghie "a vetrino di orologio", una condizione dovuta all'ipossiemia cronica. Nelle forme avanzate si associano le comorbidità soprattutto cardiologiche con comparsa di edemi periferici, turgore delle giugulari ed epatomegalia con segni di congestione venosa periferica.

Nel percorso diagnostico intrapreso per un paziente con sospetta o accertata fibrosi polmonare è cruciale considerare le cause secondarie ed eseguire uno screening autoimmune. Per tali finalità, si suggerisce di prendere in considerazione le indicazioni contenute nella Tabella red flag reumatologica e di procedere con approfondimenti di test sierologici.

Tabella 5. Red flags reumatologica.

Sclerosi sistemica	Fenomeno di Raynaud
	Edema o gonfiore delle dita ("puffy fingers")
	Ispessimento o indurimento cutaneo
	Teleangectasie /calcinosi/ulcere ischemiche digitali
Miositi infiammatorie idiopatiche	Papule e/o segno di Gottron
	rash eliotropo
	"mani da meccanico"
	eritema e teleangectasie periungueali
Artrite reumatoide	Debolezza muscolare prossimale (pettinarsi, salire le scale)
	tumefazione a carico di tre o più articolazioni di durata maggiore di 6 settimane
	compromissione delle MCF e/o MTF valutata con "la manovra della gronda" (squeeze test)
	rigidità mattutina superiore a 30 minuti
Sindrome di Sjogren	Sindrome Sicca
	Ingrossamento delle ghiandole salivari
	febbre serotina, astenia, calo ponderale involontario
Lupus eritematoso sistemico	Rash malare o "a farfalla" sul volto; lesioni discoidi
	febbre serotina, astenia, calo ponderale involontario
	Fotosensibilità
	Artralgie e/o mialgie infiammatorie

Test sierologici come ANA, ENA, anticorpi specifici (anticorpi anti-CCP, miosite-specifici, ANCA, ecc.) sono necessari in assenza di una chiara eziologia. Una positività autoanticorpale può indirizzare verso una SARDs-ILD o quantomeno verso la categoria IPAF (polmonite interstiziale con caratteristiche autoimmuni), indicando la necessità di valutazione reumatologica approfondita. Dal punto di vista clinico, segni anche sfumati (fenomeno di Raynaud, artralgie, secchezza oculare/orale, rash cutanei, debolezza muscolare etc) vanno attivamente ricercati nell'anamnesi e nell'esame obiettivo di pazienti con ILD di nuova diagnosi.

La diagnosi viene posta combinando i reperti clinici, fisiopatologici, immunologici e radiologici ed alcune volte anatomopatologici.

Il percorso diagnostico delle malattie interstiziali prevede i seguenti accertamenti modificabili in caso di aggiornamenti delle Linee guida Nazionali ed Internazionali:

1. esami ematochimici: rivolti al corretto inquadramento diagnostico a giudizio dello specialista che prende in carico il paziente. In linea generale gli esami ematici di routine possono essere: emocromo con formula leucocitaria, GOT / GPT/ gamma-GT, Creatinina/ azotemia, esame urine standard con sedimento, PCR – VES, elettroforesi delle proteine sieriche, CPK / aldolasi / mioglobina (se suggestivo).
2. esami Genetici/Biologia Molecolare: nel sospetto di forme familiari.
3. esami strumentali radiologici: in particolare la Tomografia Assiale Computerizzata del Torace ad alta risoluzione (HRCT).
4. test di funzionalità respiratoria in particolare la spirometria globale con la diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO), Test del cammino in sei minuti (6MWT) ed EGA; la valutazione funzionale è indicata anche per il monitoraggio del paziente.
5. studio ecocardiografico per valutare l'eventuale presenza di ipertensione polmonare secondaria;
6. monitoraggio notturno saturimetrico e/o polisonnogramma per valutare l'eventuale insufficienza respiratoria latente notturna e/o associazione con la sindrome delle apnee-ipoapnee ostruttive nel sonno.
7. lavaggio bronco alveolare (BAL) con l'obiettivo di effettuare diagnosi differenziale con altre patologie a coinvolgimento polmonare.
8. biopsia polmonare (criobiopsia) in casi selezionati.

5.2 Fase terapeutica

5.2.1 Terapia per IPF

Numerosi tentativi terapeutici sono stati fatti nei decenni per identificare una cura efficace per la fibrosi polmonare idiopatica, ma solo negli ultimi anni si sono individuate due molecole in grado di garantire un rallentamento nella progressione della malattia. Al momento sono disponibili per la cura della fibrosi polmonare idiopatica il Pirfenidone ed il Nintedanib, altri farmaci sono in corso di sperimentazione clinica.

Il Pirfenidone, analogo del Piridone attivo per via orale, è una molecola multifunzionale che possiede attività antiossidante, antinfiammatoria e antifibrotica e che ha dimostrato di essere in grado, in modo significativo, di ridurre la velocità di progressione della malattia. L'analisi dei dati dei trials clinici hanno dimostrato che il trattamento con Pirfenidone è associato a una riduzione del rischio relativo di mortalità.

La prescrizione di Pirfenidone, riservata alle forme lievi-moderate, è soggetta a monitoraggio da parte dell'AIFA.

I criteri AIFA di eleggibilità per la prescrizione di Pirfenidone sono:

- a) età tra 40-80 anni;
- b) esclusione di cause note di malattia;
- c) quadro "UIP Consistent (Usual Interstitial Pneumonia)" alla HRCT del torace oppure in caso di quadro "UIP Possible" presenza di biopsia polmonare chirurgica che dimostri un pattern UIP probabile, o definito per i pazienti tra 40 e 50 anni, oppure biopsia transbronchiale non suggestiva di altra diagnosi per i pazienti tra 50 e 80 anni. Questi criteri non sono stati aggiornati in base alle nuove Linee Guida, il quadro UIP Possible alla HRCT va interpretato come UIP Probable secondo le nuove Linee Guida, comunque la conferma istologica è necessaria nelle forme non UIP certa alla HRCT;
- d) IPF lieve-moderata ovvero parametri di funzionalità respiratoria pari a FVC > 50% e DLCO >35% del teorico.

Il Nintedanib è un inibitore di tirosin-chinasi (TKI), che ha come bersaglio i recettori dei fattori di crescita coinvolti nella patogenesi della fibrosi polmonare; nello specifico, il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR), il recettore del fattore di crescita fibroblastico (FGFR) e il recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR). Bloccando queste vie di passaggio dei segnali, coinvolte nei processi fibrotici, il farmaco riduce significativamente la velocità di progressione della IPF. L'estrapolazione dei dati sulla sopravvivenza, ottenuti dai trials clinici, ha suggerito una maggiore aspettativa di vita nei pazienti trattati con Nintedanib rispetto a quelli trattati con placebo. Anche la prescrizione di Nintedanib è riservata alle forme lievi-moderate, tuttavia ha una soglia più bassa per la DLCO, ed è soggetta a monitoraggio da parte dell'AIFA.

I criteri AIFA di eleggibilità per la prescrizione di Nintedanib sono:

- a) diagnosi di IPF in accordo con le linee guida internazionali;
- b) esclusione di cause note di malattia;
- c) IPF lieve-moderata ovvero parametri di funzionalità respiratoria pari a FVC > 50% e DLCO >30% del teorico.

Sono attivi numerosi Trials clinici randomizzati internazionali per la ricerca di nuove cure per la IPF. È comunque previsto che i pazienti in terapia con Pirfenidone o Nintedanib possano partecipare a questi studi clinici. I pazienti che non rientrano nei criteri di eleggibilità per la terapia specifica per la IPF, che hanno dimostrato scarsa risposta terapeutica o effetti collaterali importanti, dopo apposizione di consenso informato, possono essere inseriti in tali trials clinici.

5.2.2 Terapia delle comorbidità

La terapia delle comorbidità fa parte del percorso terapeutico e, anche se non in grado di modificare la prognosi della IPF, consente di ridurre la morbidità e la mortalità da altre cause.

Le principali comorbidità della IPF sono:

- ipertensione polmonare – presente soprattutto nelle fasi avanzate di malattia, più raramente negli stadi iniziali, costituisce un fattore ulteriore di rischio per la sopravvivenza;
- reflusso gastroesofageo – è presente nella maggioranza dei pazienti con IPF ed alcuni studi hanno ipotizzato che il reflusso possa costituire un fattore di rischio per lo sviluppo e il peggioramento della IPF;

- malattie cardiovascolari, metaboliche e tromboembolismo – l’associazione con malattie cardiovascolari, metaboliche (quali ad esempio il basso peso corporeo e il diabete mellito), e la tromboembolia polmonare è molto frequente nei pazienti con IPF;
- Sindrome delle apnee notturne (OSAS) – la correzione dei disturbi ostruttivi del sonno, ove presenti, sembra avere un effetto benefico sulla sopravvivenza;
- Tumore polmonare – le neoplasie polmonari hanno un’elevata incidenza nei pazienti con IPF e ne condizionano ulteriormente la prognosi.

5.2.3 Terapia specifica per le interstiziopatie associate a SARDs

Le SARDs-ILD necessitano un approccio terapeutico integrato che differisce, in parte, dalla IPF. In generale, esse beneficiano di terapia mirate con azione immunosoppressiva sistemica al fine di modulare e, preferibilmente, arrestare l’attività autoimmune con conseguente flogosi e danno polmonare. A tale trattamento, se viene evidenziata una progressione fibrosante della malattia interstiziale, si rende necessaria l’implementazione di una terapia antifibrotica con Nintedanib. Questo doppio binario terapeutico è ormai raccomandato dalle principali LG internazionali e sempre più applicato nella routinaria pratica clinica. Le ultime raccomandazioni dell’ACR (2023) sul trattamento delle SARDs-ILD suggeriscono un algoritmo chiaro: iniziare con terapia steroidea (eccetto che nella sclerodermia) per le fasi attive, introdurre precocemente DMARD con comprovata efficacia sul polmone (MMF, rituximab, ciclofosfamide, azatioprina) e valutare l’aggiunta di Nintedanib in caso di progressione fibrosante.

5.2.4 Terapie non farmacologiche

E’ meritevole di considerazione anche l’approccio non farmacologico, da intendersi come elemento aggiuntivo nella gestione complessiva del paziente con interstiziopatia. Nello specifico, possono essere previsti i seguenti approcci:

- **Riabilitazione Respiratoria:** prevede diverse attività volte ad alleviare la sintomatologia e a migliorare la qualità della vita, includendo varie forme di esercizio e ricondizionamento motorio (cicloergometro, treadmill e/o allenamento arti), strategie di respirazione, eventuali dispositivi per la disostruzione bronchiale o per il reclutamento alveolare. La riabilitazione respiratoria può essere particolarmente efficace nell’alleviare i sintomi della patologia, nell’aumentare la possibilità di praticare attività fisica che, a sua volta, può ridurre la tendenza a sviluppare problematiche psicosociali come ansia o depressione, e nel ridurre la durata delle degenze ospedaliere. La maggior parte degli studi ha mostrato un miglioramento della tolleranza all’esercizio fisico, in particolare un transitorio aumento della distanza percorsa al 6MWT. Per quanto riguarda i dati sulla valutazione della qualità della vita, lo score dei principali questionari utilizzati (SF-36, SGRQ) ha mostrato un miglioramento nei pazienti con IPF sottoposti a programmi riabilitativi rispetto ai pazienti controllo. Tutti gli studi hanno dimostrato un miglioramento significativo della dispnea, o almeno un trend a favore della riabilitazione nel ridurre la dispnea nei pazienti che hanno partecipato a programmi di riabilitazione. Uno dei principali limiti della riabilitazione nell’IPF è la limitata durata nel tempo dei suoi effetti benefici: studi clinici hanno dimostrato che gli effetti della riabilitazione non durano per più di 6 mesi e ciò pone dei problemi organizzativi che possono essere superati suggerendo al paziente di effettuare e di continuare l’attività riabilitativa a livello domiciliare.
- **Supporto psicologico:** prevedere un supporto in grado di fornire aiuto fin dai primi momenti successivi alla comunicazione della diagnosi per l’elaborazione delle sue implicazioni sulla sfera

emotiva, sociale, lavorativa, e per prevenire o trattare il possibile innesco di una forma depressiva reattiva;

- **Valutazione nutrizionale:** prevedere un inquadramento dello stato metabolico del paziente, con eventuale supporto dietoterapico al fine di garantire adeguato introito proteico-calorico in grado di sostenere l'aumentato lavoro muscolare, ma anche di prevenire o trattare gli eventuali effetti avversi relativi alle terapie antifibrotiche;
- **Trapianto del polmone:** il team multidisciplinare dovrà valutare la necessità di candidare il paziente al trapianto di polmone, occupandosi della comunicazione al paziente e dell'inoltro di tutta la documentazione necessaria (storia clinica dettagliata, esami funzionali completi, ecocardiogramma di II livello, ega, Tac Torace,) presso i centri trapianto per inserimento nelle liste d'attesa dedicate qualora giudicati eleggibili.

5.3 Fase di monitoraggio

La storia naturale delle ILD è imprevedibile al momento della diagnosi, in quanto esistono differenti fenotipi: alcuni pazienti mostrano un andamento lentamente progressivo, altri invece un declino accelerato. Le linee guida internazionali non danno chiare indicazioni sul timing e le modalità di follow-up dei pazienti affetti da ILD. Esistono in letteratura alcune proposte di valutazione del rischio di progressione, ma questi indici composti da alcuni parametri, non sono ancora entrati in uso corrente perché non sufficientemente validati né indicati nelle Linee guida.

Per quanto attiene la Fibrosi Polmonare Idiopatica, dato il decorso naturale della malattia caratterizzato dal progressivo deterioramento della funzione respiratoria fino all'insufficienza respiratoria cronica, i pazienti affetti da IPF dovrebbero ripetere una valutazione completa della funzionalità respiratoria e delle condizioni cliniche ogni 3-6 mesi in relazione all'andamento della malattia in regime ambulatoriale e di Day Service con appuntamenti programmati di volta in volta.

In generale, per le interstiziopatie polmonari gli esami previsti ad ogni controllo sono:

- visita specialistica pneumologica;
- esami ematici generali;
- emogasanalisi arteriosa;
- prove di funzionalità respiratoria;
- misurazione della DLCO (se il paziente non è in ossigeno-terapia continua);
- 6-minute walking test.

Con cadenza annuale (o prima su indicazione clinica) si suggerisce di eseguire la TFC ad alta risoluzione del torace (HRCT) e l'Ecocolordoppler cardiaco con attenta valutazione di segni precoci di ipertensione polmonare. Per valutare il rischio di osteoporosi il paziente deve eseguire la MOC ogni due anni ed il dosaggio della Vitamina D a cadenza opportuna in base all'età ed alla terapia in atto, e in caso se ne ravvisi la necessità, in collaborazione con gli specialisti, deve essere consigliata terapia protettiva per l'osso.

I criteri attualmente suggeriti dalle linee guida nazionali e internazionali per definire la progressione di IPF sono riportati di seguito:

- aggravamento della dispnea;
- riduzione della FVC $\geq 10\%$;
- riduzione della DLCO $\geq 15\%$;
- maggiore estensione della fibrosi alla HRCT;
- sviluppo di ipertensione polmonare, Carcinoma polmonare, esacerbazione acuta che rappresentano importanti fattori prognostici negativi con forte impatto sulla riduzione della aspettativa di vita del paziente con IPF.

Il follow-up è in carico allo specialista pneumologo degli Ambulatori di Fibrosi polmonare e prevede il monitoraggio dei sintomi, la valutazione delle comorbidità e la conferma della terapia.

Sarà compito del case-manager organizzare la pianificazione delle visite specialistiche e degli esami strumentali di controllo, mediamente con periodicità annuale, salvo diverse indicazioni dettate dalle necessità cliniche. Il case-manager terrà traccia, inoltre, dei piani terapeutici in essere e di quanti dovranno essere rinnovati, previa valutazione medica degli esami ematochimici di controllo già menzionati.

6. INDICATORI DI MONITORAGGIO

La definizione di un PDTA per Fibrosi Polmonare rende necessario un sistema di monitoraggio che permetta sia di verificare l'adozione del PDTA e la sua declinazione a livello delle singole aziende sanitarie locali sia di verificare, in modo sintetico, la specifica applicazione del percorso e gli scostamenti tra il percorso di riferimento e quello effettivamente attuato nell'organizzazione. Il set di indicatori individuati per il monitoraggio del PDTA è:

- Recepimento del PDTA regionale per la Fibrosi polmonare: atto deliberativo aziendale entro 30 giorni dalla trasmissione dell'atto deliberativo di Giunta Regionale (INDICATORE ORGANIZZATIVO);
- Protocollo clinico-organizzativo aziendale per la Fibrosi Polmonare: atto deliberativo aziendale entro 90 giorni dal recepimento del PDTA regionale (INDICATORE ORGANIZZATIVO);
- Istituzione del Fibrosi Board: formalizzazione entro 90 giorni dal recepimento del PDTA regionale (INDICATORE ORGANIZZATIVO);
- Istituzione dell'Ambulatorio per la Fibrosi Polmonare (1 per ASL): formalizzazione entro 90 giorni dal recepimento del PDTA regionale (INDICATORE ORGANIZZATIVO).

8. APPROCCIO DI GENERE

Gli uomini presentano una maggiore incidenza della forma di fibrosi polmonare idiopatica (IPF) rispetto alle donne, nelle quali prevalgono forme secondarie soprattutto a malattie reumatologiche. I fattori che predicono una prognosi sfavorevole per entrambe le forme includono il sesso maschile, che è associato a maggior rischio di decesso o trapianto polmonare, anche se le donne presentano una peggiore qualità di

vita correlata alla salute. La contemporanea presenza di enfisema e l'aspetto a nido d'ape alla HRCT è caratteristica più comune nei maschi. Positività per ANA o fattore reumatoide a basso titolo può riscontrarsi fino al 10-20% dei pazienti con IPF, più spesso nel sesso femminile, ma i livelli sono raramente elevati e non hanno valore prognostico. Indipendentemente dal sesso, in assenza di sintomi di connettivite, la presenza di autoanticorpi non implica pertanto una patologia sistemica sottostante. Le donne, oltre ad avere meno probabilità di sviluppare l'IPF, hanno anche un tasso di sopravvivenza migliore quando sviluppano la malattia, analogamente a quanto si osserva in altri disturbi associati alla fibrosi, come malattie renali ed epatiche. A differenza degli effetti avversi degli estrogeni in malattie polmonari infiammatorie croniche come l'asma e la fibrosi cistica, gli estrogeni possono essere quindi protettivi contro la fibrosi polmonare mentre gli androgeni sono dannosi.

L'interessamento polmonare secondario a malattie del tessuto connettivo (ILD-CTD) è invece più comune nelle donne, con una prevalenza stimata del 40%, 30-40%, 40% e 10-12% rispettivamente in pazienti con sclerosi sistemica, sindrome di Sjögren, artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico. Le malattie autoimmuni reumatiche, più comuni nel sesso femminile, possono esitare in fibrosi polmonare, ed in questi casi è più spesso presente un pattern NSIP (Non Specific Interstitial Pneumonia) piuttosto che il pattern UIP (Usual Interstitial Pneumonia), ad eccezione dell'artrite reumatoide, dove il coinvolgimento polmonare, che predomina nei maschi, ha un pattern UIP, mentre il pattern NSIP prevale nelle donne. Le due principali cause di morte per i pazienti con sclerosi sistemica sono la malattia interstiziale polmonare e l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH). Il sesso maschile è associato a un rischio aumentato di sviluppare una malattia interstiziale polmonare (ILD) rapidamente progressiva, mentre le caratteristiche della malattia associate al sesso femminile includono sclerosi sistemica cutanea limitata e anticorpi anti-centromero con la PAH come causa di morte più frequente. D'altra parte, i maschi sono più frequentemente fumatori di sigarette e hanno più spesso sclerosi sistemica cutanea diffusa con presenza di anticorpi anti-SCL70 e anti-U3RNP; la pneumopatia interstiziale cronica fibrosante è più comune e grave negli uomini rispetto alle donne. Nella polimiosite/dermatomiosite gli anticorpi anti-Jo1 sono indicatori di elevato rischio di interessamento polmonare che è più frequente nelle donne intorno ai 50 anni e rappresenta un sintomo di esordio nel 33% dei casi. Nel complesso, sebbene le CTD abbiano una maggiore prevalenza nelle donne, il sesso maschile si associa a peggiore prognosi ed è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di ILD. I pazienti maschi affetti da CTD-ILD devono quindi essere attentamente monitorizzati per un intervento tempestivo con immunosoppressori e agenti antifibrotici.

Altre più rare pneumopatie interstiziali a predominanza femminile o che colpiscono quasi esclusivamente le donne sono:

- Interstiziopatia idiopatica con predominanza femminile o NSIP idiopatica. Rappresenta probabilmente una variante di connettivopatia confinata al polmone che colpisce prevalentemente donne, non fumatrici, nella sesta decade di vita. Sono presenti opacità reticolari simmetriche e bronchiectasie da trazione, con fibrosi e infiltrato infiammatorio in proporzioni variabili (NSIP cellulata o fibrosante). Nella maggioranza dei casi la prognosi è buona, con una mortalità a 5 anni inferiore al 18%;
- IPAF (Idiopathic Pneumonia with Autoimmune Features). Si presenta in donne di mezza età, non fumatrici, associata a segni di autoimmunità, non sufficienti tuttavia a porre diagnosi di una specifica connettivopatia. Il pattern più frequente è costituito da NSIP, polmonite organizzativa (OP) o OP/NSIP overlapping;
- Pneumopatia indotta da idroclorotiazide in età post-menopausale;
- Patologie professionali, che possono manifestarsi più frequentemente nelle donne anche in assenza di una esposizione significativa;

- **Fibroelastosi pleuroparenchimale**, che spesso si associa al quadro NSIP in pazienti sclerodermiche.

L'approccio di genere va applicato anche al management terapeutico. Ad esempio, la terapia con agenti antifibrotici comporta maggior rischio di ipertransaminasemia nel sesso femminile e quindi se ne raccomanda un più attento monitoraggio laboratoristico. Particolare attenzione va prestata alle donne in età fertile, sia per questa categoria di farmaci sia per la maggior parte degli immunosoppressori, raccomandando di evitare gravidanze per la possibilità di rischi per il feto. Inoltre, la percezione del rischio di progressione più rapido nel sesso maschile comporta che le donne con IPF abbiano minori probabilità di essere trattate tempestivamente con antifibrotici rispetto agli uomini. Infine, sebbene le donne ricerchino più assistenza sanitaria, rappresentano una percentuale minore dei pazienti sottoposti a concomitante riabilitazione polmonare. La valutazione multidisciplinare e l'approccio di genere sono quindi essenziali in questo contesto clinico.

9. TRATTAMENTO DI FINE VITA DEL PAZIENTE CON FIBROSI

La Fibrosi Polmonare Idiopatica è una malattia con decorso imprevedibile: alcuni pazienti rimangono relativamente stabili nel tempo mentre altri presentano un rapido declino della funzione polmonare e/o esacerbazioni acute.

Le altre interstiziopatie polmonari, seppur con decorso altrettanto variabile, possono andare incontro ad evoluzione analoga. Per questa ragione, per pazienti mirati, l'approccio alle cure palliative dovrebbe essere indicato già dalle prime fasi della malattia, così come raccomandato anche dalle attuali Linee guida per la patologia. Le cure palliative nella IPF, fornite inizialmente come trattamento di fine vita, dovrebbero essere utilizzate e adattate ad ogni fase della malattia ed essere garantite in modo congruo con il progredire dell'insufficienza d'organo (singola o multipla). Esse sono raccomandate per alleviare i sintomi comuni correlati alla patologia, quali tosse secca e/o cronica, dispnea, affaticamento, perdita inspiegabile di peso e agitazione psicomotoria che spesso accompagna le fasi terminali di questa malattia, ed è necessario che siano fornite da un team multidisciplinare di specialisti quali medici, infermieri e assistenti sociali. Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti iscritti a programmi di cure palliative vivono più a lungo e godono di una migliore qualità della vita, oltre ad avere un maggiore controllo sui sintomi e sulla malattia.

ALLEGATO 1

PRIMA VISITA PRESSO L'AMBULATORIO DI FIBROSI POLMONARE

CLASSE DI PRIORITA'	TEMPO MASSIMO DI ATTESA	INDICAZIONI CLINICHE RACCOMANDATE
D	30 gg	• Dispnea di recente insorgenza o progressivo peggioramento in pazienti con sospetto clinico di fibrosi polmonare; • Tosse persistente e ingravescente associata a dispnea o altri sintomi respiratori suggestivi di fibrosi polmonare; • Obiettività suggestiva per fibrosi polmonare e/o presenza di RX suggestivo di fibrosi polmonare eseguito per altre necessità.

NOTA: La classe di priorità di cui all'Allegato 1 è da intendersi ad integrazione del Disciplinare Tecnico di cui alla DGR n. 265/2019. Inoltre, si demanda al competente servizio del Dipartimento Sanità l'individuazione del codice e l'aggiornamento del vigente CUR entro 90 giorni.