

POLMONITI INTERSTIZIALI IDIOPATICHE

GIOVANNI PUGLISI

Le polmoniti interstiziali idiopatiche sono patologie flogistiche che interessano il parenchima polmonare nella sua porzione distale al bronchiolo respiratorio, caratterizzate da un accumulo di cellule infiammatorie nel contesto degli spazi alveolari, dell'interstizio settale e peribroncovascolare, cui si associano, in misura differente e con progressione variabile, l'accumulo di fibroblasti e l'incremento di matrice connettivale densa neoformata nel piccolo e medio interstizio. In genere le fasi precoci delle pneumopatie infiltrative diffuse sono caratterizzate da una componente flogistica endoluminale importante (alveolite ad alta intensità) cui si associa distruzione settale alveolari e fibrosi d'entità minima. Al contrario le fasi avanzate possono essere associate a flogosi di ridotta entità (alveolite a media-bassa intensità) e a distruzione alveolare diffusa e con fibrosi massiva. Se di natura progressiva l'affezione può degenerare in una situazione definita come polmone terminale (*end-stage lung*) a cui spesso si associano aspetti istologici e radiologici definiti come polmone ad alveare (*honeycomb lung*) i quali, proprio perché eventi terminali, non possiedono aspetti caratteristici, indipendentemente dalla loro eziologia. Nelle fasi avanzate, le modificazioni irreversibili dell'architettura del parenchima polmonare causano distruzione e modificazioni delle unità funzionali preposte allo scambio gassoso, che si traducono in evidenti alterazioni delle proprietà meccaniche del polmone (sindrome restrittiva con aumento della rigidità parenchimale) e ancor più precocemente in una compromissione degli scambi gassosi (riduzione della capacità di diffusione e ipossiemia) prima sotto sforzo e poi anche a riposo. Nel numero delle pneumopatie infiltrative diffuse accanto a forme a eziologia nota (polmoniti da ipersensibilità, pneumoconiosi, malattie infettive) o a eziologia sconosciuta (sarcoidosi), in cui la cascata di eventi flogosi/danno/fibrosi può esitare nell'arco di più anni in fenomeni fibrotici irreversibili, esistono forme in cui la fibrosi e le sue conseguenze si manifestano quale fenomeno primitivo, rapidamente progressivo e già precocemente evidente. Quest'ultima condizione viene oggi definita come “polmonite interstiziale idiopatica” (**IIP**) che raggruppa più varianti; secondo il criterio classificativo è da tenere presente fondamentalmente che il costante interesse riservato alle forme di pneumopatia infiltrativa diffusa a carattere primitivamente fibrosante, rapidamente progressivo e con prognosi infausta, ha consentito di individuare entità nosologiche distinte tra loro per differenti aspetti istologici ed evolutivi. Una delle recenti classificazioni è riportata nella tabella 1.

Tabella 1. *Classificazione istologica e clinica della polmonite interstiziale idiopatica (ATS/ERS Consensus – 2002).*

<i>Histologic Patterns</i>	<i>Clinical-Radiologic-Pathologic Diagnosis</i>
Usual interstitial pneumonia (UIP)	Idiopathic pulmonary fibrosis/cryptogenetic fibrosing alveolitis (IPF)
Nonspecific interstitial pneumonia	Nonspecific interstitial pneumonia
Organizing pneumonia	Cryptogenetic organizing pneumonia
Diffuse alveolar damage	Acute interstitial pneumonia
Respiratory bronchiolitis	Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease
Desquamative interstitial pneumonia	Desquamative interstitial pneumonia
Lymphoid interstitial pneumonia	Lymphoid interstitial pneumonia

Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304

Il processo per conseguire la diagnosi IIP è dinamico, avendo bisogno di accurate comunicazioni tra clinici, radiologi e anatomopatologi. L'approccio al paziente con malattie diffuse del parenchima polmonare prevede un'accurata storia clinica e raccolta dei sintomi (dispnea, tosse non produttiva a volte parossistica, dita a bacchette di tamburo, sintomi dell'insufficienza cardiaca destra), seguita da un esame obiettivo (all'auscultazione toracica si riscontrano rumori tipo a "Velcro", fini crepitii, a fine inspirazione inizialmente confinati alle aree basali), radiografia del torace di routine, studio della funzionalità respiratoria (molti malati mostrano un pattern di difetti ventilatori con una diminuzione della DLCO e una diminuzione lieve della PaO₂ che si accentua sotto sforzo), tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT): quest'ultima permette di determinare la presenza o l'assenza del pattern tipico della UIP. In più del 50% dei casi sospetti di IPF/UIP, la presenza dei caratteristici segni clinici e radiologici alla HRCT permette a clinici e radiologi esperti di emettere una diagnosi attendibile così da evitare di eseguire la biopsia chirurgica del polmone. L'HRCT inoltre fornisce informazioni utili per l'identificazione di altre patologie del polmone che non siano IIP come per esempio Sarcoidosi, polmonite da ipersensibilità, linfangioleiomiomatosi, istiocitosi a cellule di Langerhans e proteinosi alveolare polmonare e può spingere a richiedere la broncoscopia (di solito con lavaggio broncoalveolare e biopsia transbronchiale) piuttosto che procedere all'esecuzione di una biopsia chirurgica del polmone. Perciò, il ruolo principale dell'HRCT è di separare pazienti con lesioni di UIP da quelli con lesioni non-UIP o quelli con alterazioni meno specifiche associate ad altre forme di polmoniti interstiziali idiopatiche

(NSIP, RB-ILD, DIP e AIP). Una attendibile diagnosi di UIP all'HRCT è basata su un pattern reticolare bilaterale, prevalentemente alle basi, in sede sub-pleurica associato a cisti sub-pleuriche (honeycombing) e/o bronchiectasie da trazione. L'estensione delle alterazioni diminuiscono gradualmente sulle scansioni dell'HRCT dalla base agli apici del polmone. Sono assenti aree di consolidazione e noduli polmonari. Quando la diagnosi radiologica di UIP è basata su questi risultati, è corretta in più del 90% dei casi. Comunque, quando i risultati CT sono "atipici" (per esempio lesioni prevalentemente ai lobi superiori o peribroncovascolari, anomalie prevalentemente di tipo vetro smerigliato o micronoduli), o quando c'è uno o più segni clinici "atipici" (per esempio giovane età, storie di esposizione non significative, mancanza di dispnea, assenza di difetti funzionali di tipo restrittivo o presenza dei marcatori della linfocitosi nel lavaggio broncoalveolare [BAL]) è indicata la biopsia. La biopsia polmonare chirurgica è necessaria per una diagnosi clinico-istopatologica eccetto nei casi con segni clinico-radiologici tipici di UIP/IPF. Non è detto che una biopsia è comunque necessaria per fare una diagnosi *clinica*. Sebbene un'alta probabilità di diagnosi di IPF può essere fatta senza la biopsia polmonare, una diagnosi definitiva di IPF e di altre forme di IIP può essere stabilito solo con l'aiuto della biopsia chirurgica polmonare. Il trattamento si avvale dei seguenti presidi terapeutici (tuttavia, poiché la possibilità di successo delle terapie tradizionali rimane scarso, il potenziale beneficio di ogni possibile schema terapeutico deve essere valutato in funzione delle caratteristiche del singolo paziente, tenendo soprattutto presente le possibili complicazioni correlate al trattamento stesso, che aumentano specialmente in caso di: età maggiore a 70 anni, grave obesità, coesistenza di grave ipertensione arteriosa, diabete mellito, osteoporosi, malattia molto avanzata, grave compromissione respiratoria): corticosteroidi, immunosoppressori (azatioprina, ciclosporina) e trattamenti alternativi potenziali secondo schemi articolati e complessi, terapia di supporto (Ossigenoterapia). Il trapianto di polmone singolo rappresenta oggi l'unica opzione terapeutica efficace nei casi di polmonite interstiziale idiopatica (statisticamente in specie UIP e NSIP fibrosante) che non abbia mostrato una risposta obiettiva al trattamento né per miglioramento né per stabilizzazione ma pone problemi di natura clinica ed organizzativa (sopravvivenza a cinque anni dal trapianto è di circa il 50-60 %). Nelle IIP, come possiamo confermare attraverso la nostra esperienza, esistono marcate differenze nell'evoluzione, risposta terapeutica e prognosi fra le varie forme istologiche: la NSIP e la DIP rappresentano

certamente – come ormai comunemente affermato – malattie a prognosi generalmente poco grave, in molti casi regredite al trattamento. Le implicazioni prognostiche, e quindi anche terapeutiche della diagnosi di NSIP sono pertanto della massima rilevanza. È necessario pervenire in ogni caso ad una diagnosi corretta che possa fare escludere con sufficiente certezza un quadro di UIP/IPF, diagnosi alla quale debbono concorrere sia l'istopatologo che il clinico che il radiologo. Diverse le considerazioni per le UIP. Possiamo confermare come a tale pattern istologico corrisponda una malattia dal decorso e dalla prognosi generalmente gravi. Molto pochi sono stati i pazienti in cui abbiamo assistito ad una risposta terapeutica e quindi ad un miglioramento della malattia, la quale invece ha avuto nella maggior parte dei casi una continua progressione. La percentuale di sopravvivenza a 3 anni nella serie dei nostri pazienti si colloca intorno al 75 %, confermando la cattiva prognosi quodam vitam. Così come pure scadente appare la qualità della vita di tali pazienti, considerando, ad esempio come a 3 anni ben il 70 % sia obbligato a OLT: questi risultati a fronte dell'enorme impegno nella gestione che tale malattia pone ad un centro specialistico, e all'alto costo personale e sociale che implica. A questo proposito ci sembra opportuno un ulteriore rilievo. Le forme più gravi e rapidamente fatali della malattia sono state osservate soprattutto nei casi giunti alla diagnosi con eccessivo ritardo, pertanto con elevato grado di compromissione anatomico-funzionale generale. Sottolineiamo a tale proposito come sia stata alta la percentuale di pazienti diagnosticati con insufficienza respiratoria già conclamata.