

Università di Pisa



Facoltà di Medicina e Chirurgia

Scuola di Specializzazione in Malattie dell' Apparato Respiratorio

Direttore Prof. Antonio Palla

Tesi di Specializzazione

**Fibrosi polmonare idiopatica: Valutazione della progressione e della prognosi dopo
la pubblicazione delle linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT 2011.**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Antonio Palla

Candidata:

Dott.ssa Federica Martino

Anno accademico 2011-2012

Sommario

Sommario	2
Riassunto	3
Introduzione	5
Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF).....	7
Patogenesi della fibrosi polmonare idiopatica	8
Diagnosi della fibrosi polmonare idiopatica	10
Caratteristiche HRCT Del Pattern UIP	12
Caratteristiche Istopatologiche Del Pattern UIP.....	15
Decorso Della Patologia.....	21
Score fibrotico	23
Terapia.....	24
Scopo Dello Studio.....	31
Materiali E Metodi.....	32
Soggetti.....	32
Valutazione Funzione Respiratoria.....	33
Valutazione Caratteristiche HRCT.....	34
Broncolavaggio Alveolare (BAL).....	34
Risultati.....	37
Broncolavaggio Alveolare	37
Funzione Respiratoria.....	38
HRTC	44
Sopravvivenza.....	50
Discussione	59
Bibliografia.....	64
Ringraziamenti.....	75

Riassunto

La fibrosi polmonare idiopatica è una patologia interstiziale cronica e progressiva ad eziologia sconosciuta. Le linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 hanno confermato l'assenza di terapie mediche e la necessità di indirizzare i pazienti a protocolli sperimentali quando disponibili e alle liste di trapianto.

Obiettivo dello studio: valutazione della progressione e della prognosi dei pazienti con Fibrosi Polmonare Idiopatica suddivisi in base al pattern HRCT come suggerito dalle linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT 2011.

Materiali e metodi: 61 pazienti seguiti dalla UO di Pneumologia 1 dell' AOUP per fibrosi polmonare idiopatica (IPF) sono stati suddivisi in tre gruppi (UIP, Possible UIP, Non UIP) in base alle caratteristiche HRCT basali, come suggerito dalle linee guida 2011. I pazienti sono stati sottoposti a valutazioni cliniche, funzionali e strumentali al momento della diagnosi e seguiti nel tempo. Successivamente sono state calcolate la progressione delle alterazioni funzionali e HRCT e la mortalità (Kaplan- Mayer) nei tre gruppi di pazienti.

Risultati: L'analisi dei dati HRCT ha mostrato un incremento significativo nel tempo dello score fibrotico nel gruppo UIP e Non UIP, dell' honeycombing nel gruppo UIP e Non UIP, del numero di lobi interessati da bronchiectasie da trazione nel gruppo UIP e Possible UIP e delle anomalie complessive nel gruppo UIP. L'FVC% si riduceva nel tempo in tutti e tre i gruppi, l'SVC% nel gruppo UIP e Non UIP, la TLC% nel gruppo UIP e Possible UIP, la DLCO% nel gruppo UIP.

Nel gruppo UIP non si dimostravano differenze del tasso di mortalità in base al valore basale degli indici funzionali, mentre la sopravvivenza risultava maggiore nei pazienti con score fibrotico basale

inferiore a 40, anomalie complessive inferiori a 40 o con un numero di lobi interessati da bronchiectasie inferiori a 3 all' HRCT basale.

Conclusioni: Nel nostro studio i criteri HRCT delle linee guida 2011 sono risultati accurati nella stratificazione dei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica.

Le alterazioni HRCT (score fibrotico, anomalie complessive e lobi interessati da bronchiectasie) inoltre erano predittive per la sopravvivenza.

Introduzione

Le patologie polmonari interstiziali sono un gruppo di patologie polmonari eterogenee. Interessano l'interstizio polmonare, cioè, lo spazio che si trova tra la membrana basale epiteliale ed endoteliale.

Le interstiziopatie polmonari sono state classificate dall' American Thoracic Society nel 2002 (1) in patologie polmonari da causa nota, granulomatosi (come la sarcoidosi etc), idiopatiche ed altre forme (linfoangioleiomiomatosi, polmonite a cellule di Langherans, polmonite eosinofila, etc.) (Fig. 1).

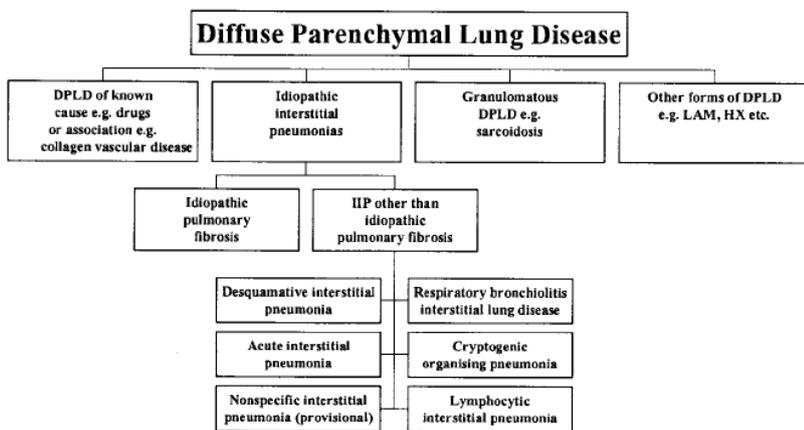


Figure 1. Diffuse parenchymal lung diseases (DPLDs) consist of disorders of known causes (collagen vascular disease, environmental or drug related) as well as disorders of unknown cause. The latter include idiopathic interstitial pneumonias (IIPs), granulomatous lung disorders (e.g., sarcoidosis), and other forms of interstitial lung disease (ILD) including lympho-angioleiomyomatosis (LAM), pulmonary Langerhans' cell histiocytosis/histiocytosis X (HX), and eosinophilic pneumonia. The most important distinction among the idiopathic interstitial pneumonias is that between idiopathic pulmonary fibrosis and the other interstitial pneumonias (IPs), which include non-specific interstitial pneumonia (a provisional term), desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, acute interstitial pneumonia, cryptogenic organizing pneumonia, and lymphocytic interstitial pneumonia.

Fig.1

Le cause di interstiziopatia secondaria sono numerose: le collagenopatie, l'esposizione ambientale, l'esposizione professionale, l'utilizzo di alcuni farmaci.

Le interstiziopatie polmonari idiopatiche (IIP) sono state ulteriormente suddivise in Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) e IIP diverse dall'IPF. Di questo gruppo fanno parte la polmonite desquamativa interstiziale (DIP), la bronchiolite respiratoria interstiziale (RB-ILD), la polmonite

organizzante criptogenetica (COP), la polmonite acuta interstiziale (AIP), la polmonite linfocitica interstiziale (LIP) e la polmonite interstiziale non specifica (NSIP).

La classificazione ATS del 2002 poneva l'accento sull'importanza della diagnosi anatomicopatologica delle IIP perché riteneva potesse fornire una maggiore suddivisione dei diversi quadri di IIP, tuttavia veniva ritenuta fondamentale la collaborazione e la discussione di ogni singolo caso tra pneumologi, radiologi e patologi per la diagnosi definitiva.

Le IIP sono patologie rare e conoscere con certezza la loro incidenza e prevalenza è difficoltoso, anche perché spesso alcune di queste patologie sono misconosciute o non diagnosticate correttamente.

La prevalenza che veniva stimata della IPF in uno studio epidemiologico (2) che utilizzava per la diagnosi della patologia i criteri ATS del 2001 indicava una prevalenza tra i 3-20 casi/10*5 abitanti.

Un altro studio (3) condotto nello stesso anno comparava la prevalenza delle patologie polmonari interstiziali fra tre Paesi europei e il New Mexico (Fig.2). Le differenze nei quattro gruppi, tuttavia, non potevano essere associate solo alla reale differenza delle popolazioni, ma gli autori evidenziavano la possibilità di bias come la non corretta registrazione dei casi e la possibilità di errori diagnostici.

Table 1. – Comparison of distribution of interstitial lung diseases in different registries

	Flanders*		Germany [#]	Italy		New Mexico [§]	
	Prevalent	Incident	Incident	Prevalent [*]	Prevalent [†]	Prevalent	Incident
Total number	362	264	234	4169	1138	257	202
Sarcoidosis	112 (31)	69 (26)	83 (35)	2199 (53)	344 (30)	30 (12)	16 (7.8)
IPF (UIP, DIP, LIP)	62 (17)	50 (19)	76 (32)	805 (19)	417 (37)	58 (23)	63 (31)
BOOP (C)EP	10 (2.3)	9 (3.4)	16 (6.8)	26 (0.6)	57 (5)	0	1 (0.5)
Connective tissue disease	9 (2.5)	7 (2.7)	0	42 (1.0)	27 (2.3)	3 (1.2)	1 (0.5)
Goodpasture, Wegener, Churg Strauss	27 (7.5)	19 (7.2)	5 (2.1)	125 (3.0)	33 (3)	33 (13)	18 (8.9)
Hypersensitivity pneumonitis	5 (1.4)	4 (1.5)	2 (0.8)	62 (1.5)	25 (2.2)	2 (0.8)	7 (3.5)
Drug/radiation [‡]	47 (13)	32 (12)	25 (11)	162 (3.9)	50 (4.3)	0	3 (1.5)
Eosinophil granuloma/histiocytosis X	12 (3.3)	12 (5)	6 (2.6)	87 (2.1)	21 (1.8)	6 (1.9)	7 (3.5)
Pneumoconiosis**	13 (3.6)	7 (2.7)	0	34 (0.8)	73 (7.2)	2 (0.8)	0
Fibrosis (postinflation, not defined)	19 (5.0)	18 (6.8)	6 (2.6)	417 (10)		36 (14)	21 (10)
Others	33 (9.1)	27 (10)	12 (5.1)			83 (32)	61 (30)
	13 (3.6)	10 (3.8)	0	210 (5.0)	124 (11)	5 (1.9)	4 (1.9)

Data are presented as n (%). Type of study (month/yr): *, prospective (January 1992–June 1996); #, prospective (January 1995–December 1995); †, retrospective (1978–1998); ‡, prospective (Italian Registry of Diffuse Infiltrative Pulmonary Diseases (RIPID), 1997–1999); §, prospective (October 1988–September 1990); †: radiation was not included in the registries in Flanders and Germany; **: coal workers' pneumoconiosis was excluded in Flanders registry and in the RIPID project. IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; UIP: usual interstitial pneumonia; DIP: desquamative interstitial pneumonia; LIP: lymphoid interstitial pneumonia; BOOP: bronchiolitis obliterans organizing pneumonia; (C)EP: (chronic) eosinophilic pneumonia.

Fig.2 (3)

Il registro italiano delle patologie interstiziali (4) nel 2005 contava 3152 nuovi casi di IIP di cui le patologie più frequenti risultavano essere la sarcoidosi (1063 casi) e l' IPF (864 casi).

Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF)

Nel 2011 è stato pubblicato un nuovo documento dell' American Thoracic Society (5) con le nuove linee guida sulla fibrosi polmonare idiopatica.

La fibrosi polmonare idiopatica viene definita come una forma specifica, cronica e progressiva di fibrosi interstiziale polmonare che interessa in particolare gli adulti, da causa sconosciuta, limitata ai polmoni ed associata ad un pattern istopatologico e /o radiologico di Usual Interstitial Pneumoniae (UIP).

E' caratterizzata da un progressivo peggioramento della dispnea e della funzione polmonare. L'incidenza dell' IPF è stimata di 4.6/100000 all'anno in Gran Bretagna, ma si crede che ci sia stato un incremento dell'incidenza pari all'11% circa all'anno tra il 1991 e il 2003.

Il quadro clinico è caratterizzato dalla presenza di dispnea da sforzo, tosse secca stizzosa, possibile clubbing digitale e la presenza di crepitii fini bibasilarali all'esame obiettivo del torace. Generalmente i pazienti hanno tra i 60-70 anni ed è raro trovare pazienti con meno di 50 anni.

I fattori di rischio riconosciuti sono svariati tra cui il fumo di tabacco, l'esposizione professionale a polveri, il reflusso gastroesofageo (6), il diabete mellito (7), fattori genetici.

Patogenesi della fibrosi polmonare idiopatica

Negli anni sono stati valutati diversi modelli patogenetici per la fibrosi polmonare idiopatica.

Il modello che ipotizzava l'inflammatione cronica alla base dell'attivazione del processo fibrosante è stato rivalutato per lo scarso riscontro di mediatori dell'inflammatione nelle fasi iniziali della patologia, ma anche per la scarsa correlazione del pattern infiammatorio evidenziato istologicamente con l'avanzamento della malattia polmonare stessa. Inoltre la non risposta clinica ai potenti farmaci antinfiammatori utilizzati negli anni ha avvalorato l'idea che il modello infiammatorio non potesse essere l'ipotesi patogenetica corretta(8).

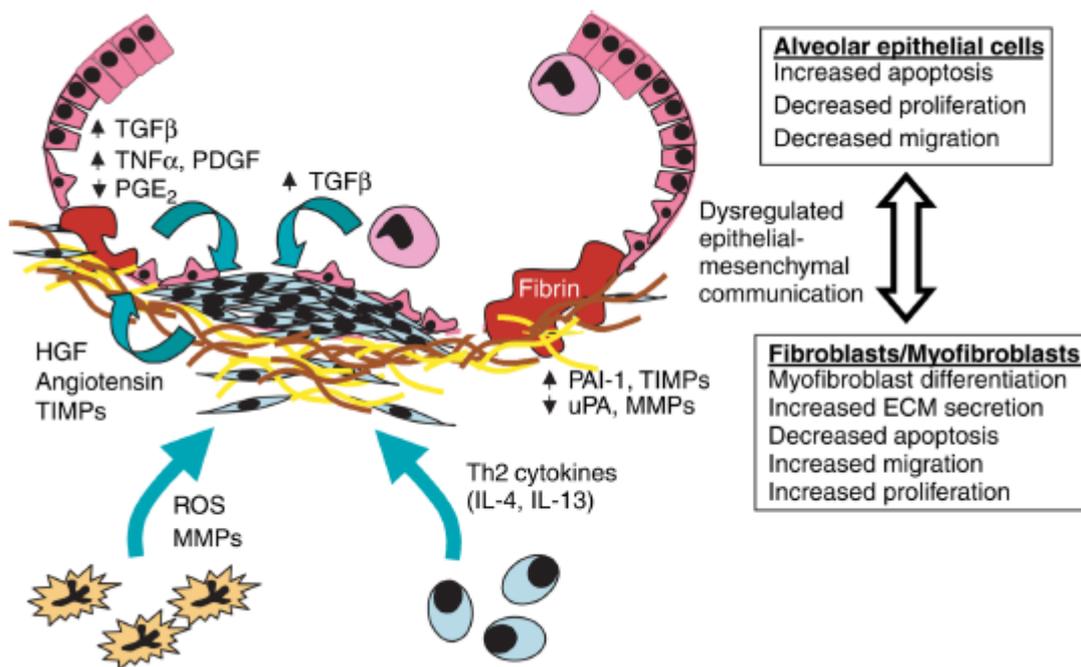


Fig 3 (9).

White et al. (9) hanno proposto come modello patogenetico un'alterazione nel meccanismo di comunicazione epiteliale e mesenchimale. In particolare l'ipotesi di White e colleghi (Fig3) è che, a seguito di un fattore di stimolo attualmente non noto, le cellule epiteliali vengano lesionate e il ritardo nella riparazione determini la presenza di un'area di membrana basale non rivestita da cellule epiteliali. Questo determinerebbe la deposizione di un coagulo di fibrina che induce la migrazione e proliferazione riparativa da parte degli pneumociti di tipo I. Durante questo processo,

possono essere sintetizzati fattori angiogenetici che portano alla formazione della struttura vascolare nell'area polmonare interessata dalla patologia. I neutrofili attivati possono secernere mediatori dell'infiammazione, ROS, MMPs, mentre i linfociti TH2 reclutati nel processo infiammatorio possono sintetizzare IL4 ed IL13. La conseguenza di queste attivazioni porta alla migrazione dei fibroblasti nella ferita e alla produzione di matrice extracellulare (ECM) e mediatori come l'angiotensina II, che possono ulteriormente favorire l'apoptosi delle cellule epiteliali alveolari. I macrofagi alveolari e le cellule epiteliali secernono TGF- β 1, che promuove la differenziazione dei miofibroblasti, aumenta la produzione di ECM e inibisce l'apoptosi dei fibroblasti/miofibroblasti. Con l'incremento dell'ECM può ridursi la vascolarizzazione. Si può venire a creare un feed back positivo tra le cellule epiteliali alveolari (pneumociti) e le cellule mesenchimali che porta ad un incremento della fibrosi e alla distruzione dell'architettura alveolare. Un'altra ipotesi indica l'invecchiamento precoce del polmone come possibile patogenesi, questo è supportato da alcuni studi che dimostrano che l'anormale lunghezza dei telomeri è espressione della senescenza a livello del ciclo cellulare. Il ruolo della senescenza cellulare è particolarmente evidente nelle forme familiari di IPF, dove circa il 10% dei casi presenta la mutazione di uno dei due componenti chiave dell'allungamento dei telomeri: TERT (reverse transcriptase component) e TERC (RNA template component) (10, 11, 12).

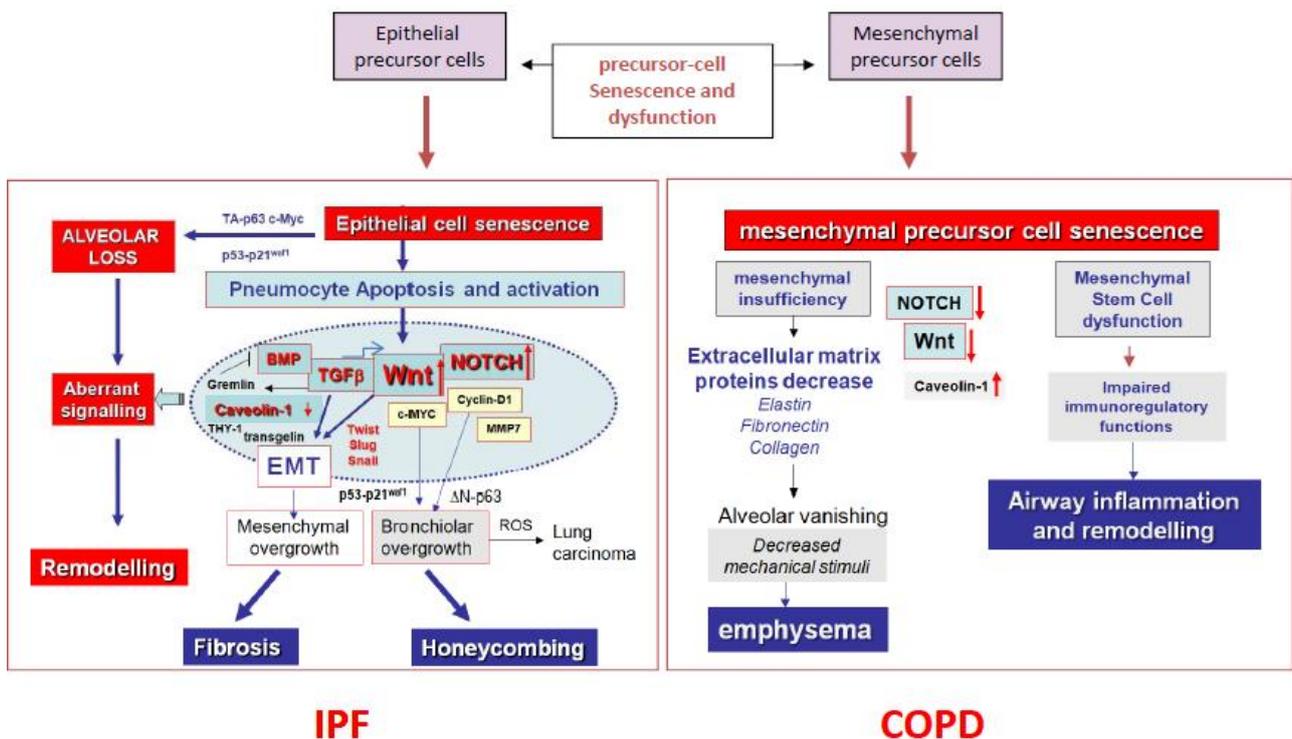


Fig 4(12)

Nelle forme familiari di IPF inoltre può essere presente una mutazione nei geni che codificano le proteine del surfactante. Il danno epiteliale cronico è in rapporto con le anomalie delle proteine che possono sia ridurre la funzione del surfactante o indurre stress del reticolo endoplasmatico e apoptosi. Questi meccanismi possono essere responsabili della progressiva perdita dei precursori degli pneumociti con alterazione della normale riepitelizzazione alveolare (13,14,15,16,17).

Diagnosi della fibrosi polmonare idiopatica

La diagnosi di IPF richiede il rispetto dei seguenti criteri (Fig. 5):

- Esclusione di altre cause note di interstiziopatia polmonare (esposizione lavorativa e non, patologie reumatologiche e tossicità da farmaci);
- Presenza di pattern UIP all' HRCT in pazienti non sottoposti a biopsia polmonare;

- Specifica combinazione di pattern istopatologici e HRCT nei pazienti sottoposti a biopsia polmonare.

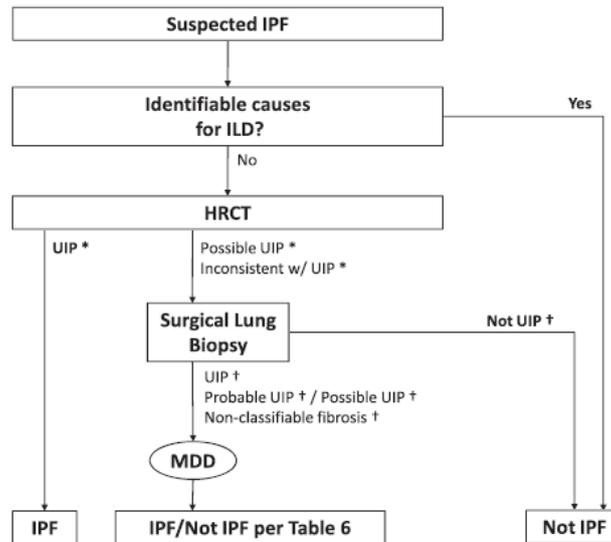


Figure 3. Diagnostic algorithm for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Patients with suspected IPF (i.e., patients with unexplained dyspnea on exertion and/or cough with evidence of interstitial lung disease [ILD]) should be carefully evaluated for identifiable causes of ILD. In the absence of an identifiable cause for ILD, an HRCT demonstrating UIP pattern is diagnostic of IPF. In the absence of UIP pattern on HRCT, IPF can be diagnosed by the combination of specific HRCT and histopathological patterns. The accuracy of the diagnosis of IPF increases with multidisciplinary discussion (MDD) among ILD experts. *Refer to Table 4 for definitions. †Refer to Table 5 for definitions.

Fig.5 (5)

L'esclusione della presenza di cause note di interstiziopatia polmonare deve essere fatta tramite una accurata valutazione anamnestica e strumentale (prove di funzionalità respiratoria, diffusione alveolo polmonare del monossido di carbonio, emogasanalisi, test del cammino dei sei minuti, test da sforzo cardiopolmonare, broncoscopia con lavaggio bronco alveolare ed eventuale biopsia trans bronchiale, esami di laboratorio come emocromo, funzionalità epatica e renale, esami reumatologici, sierologia per infezioni, HRCT, ecocardiogramma, pH manometria delle 24 ore).

L'importanza di alcuni accertamenti diagnostici come il BAL è stata messa recentemente in discussione dalle nuove linee guida che suggeriscono, tuttavia, di eseguire la broncoscopia ed il lavaggio bronco alveolare per escludere la presenza di altre forme di interstiziopatie.

Nel 2009 uno studio di Costabel et al. (18) aveva riscontrato che la presenza di una percentuale di linfociti maggiore del 30% nel BAL era associata a una diagnosi istopatologica diversa dall'IPF.

Le linee guida ATS del 2012 concernenti l'utilità clinica del BAL (19) affermano l'importanza dell'esame come completamento dell'iter diagnostico dell' IPF nel caso in cui le immagini all' HRCT non siano di univoca interpretazione (Fig.6).

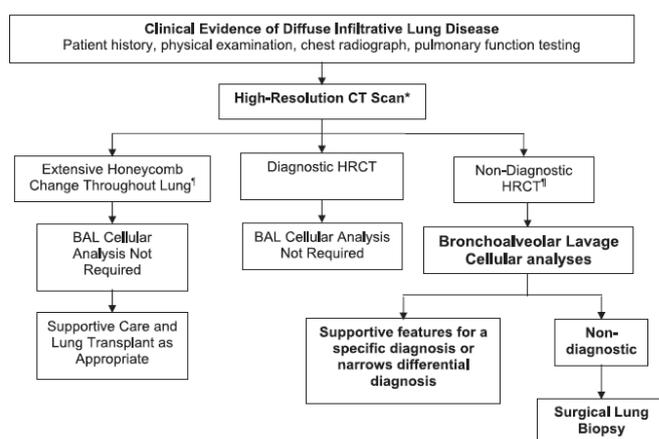


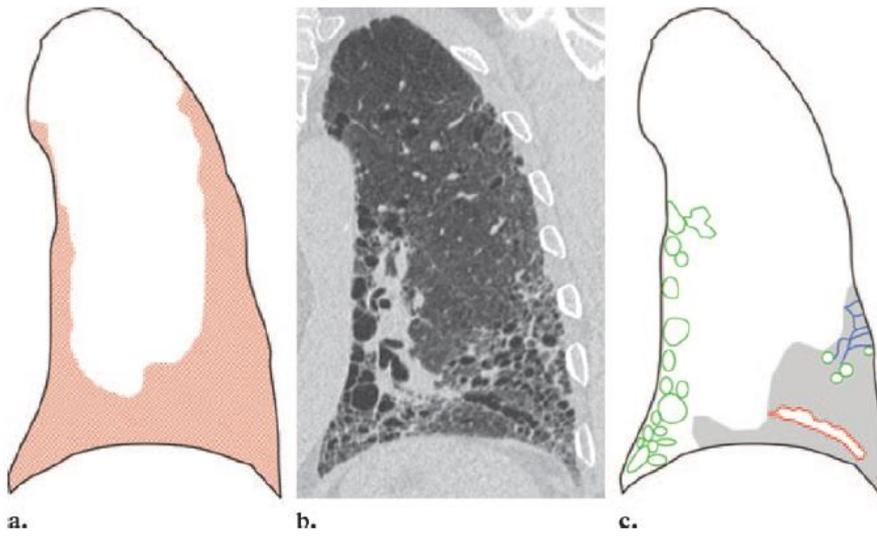
Figure 1. Algorithm for the clinical utility of bronchoalveolar lavage (BAL) cellular analysis in the evaluation of interstitial lung disease (ILD). *High-resolution computed tomography (HRCT) may not be necessary in all cases if routine chest radiographic findings are typical/diagnostic of specific ILD (e.g., sarcoidosis) and fit with other clinical data. Diseases that can be confidently diagnosed by HRCT in the appropriate clinical setting include sarcoidosis, usual interstitial pneumonia, and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. †Infection and malignancy must be excluded as required by clinical features.

Fig.6 (19)

Caratteristiche HRCT Del Pattern UIP

La presenza di un pattern UIP all' HRCT è fondamentale per porre diagnosi di IPF (5).

Il pattern UIP all' HRCT è caratterizzato dalla presenza di: ispessimento dei setti, reticolazioni e honeycombing (5,20). La distribuzione è tipicamente subpleurica e basale bilateralmente, tanto che in assenza di questa distribuzione il pattern TC non viene considerato compatibile con la diagnosi di UIP. (Fig. 7, Fig.8, Fig98).



a. **b.** **c.**
Figure 3. Distribution (a), CT image (b), and CT pattern (c) of UIP. The distribution is subpleural with an apicobasal gradient (red area in a). CT shows honeycombing (green areas in c), reticular opacities (blue areas in c), traction bronchiectasis (red area in c), and focal ground-glass opacity (gray area in c).

Fig.7 (20)

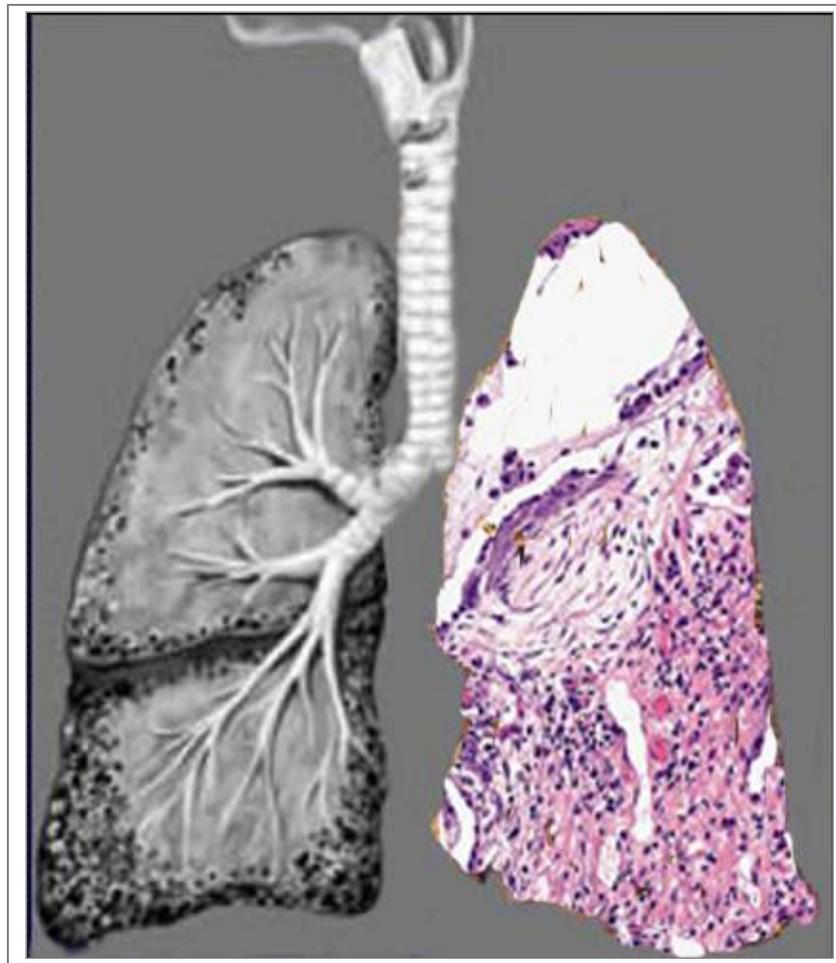
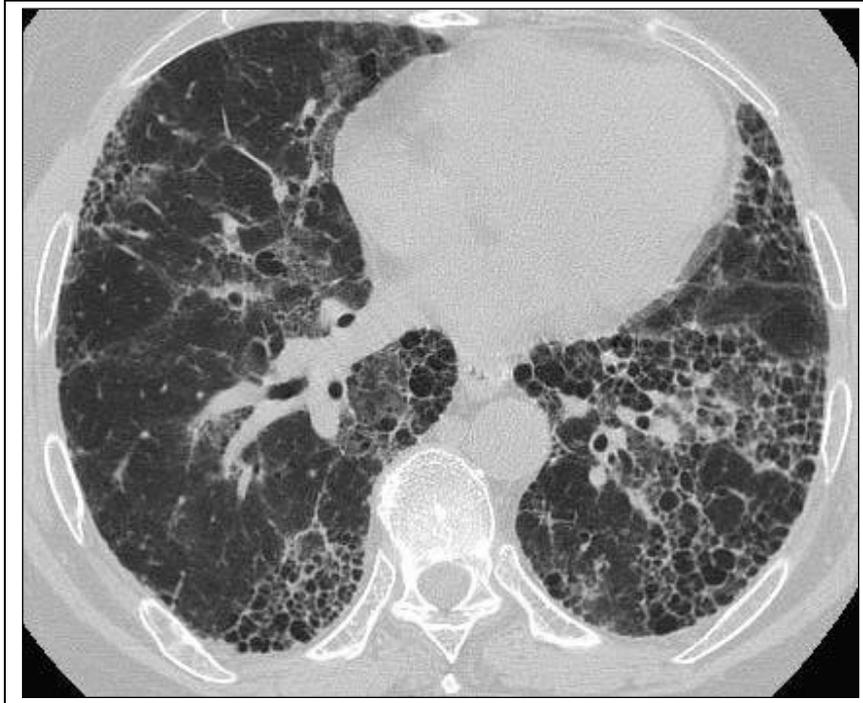


Fig.8



.Fig.9

Le immagini radiologiche possono identificare tre diverse situazioni (Fig. 10) nel sospetto clinico di IPF:

Pattern UIP : caratterizzato dalla presenza contemporanea di:

- 1) interessamento subpleurico e a predominanza basale;
- 2) reticolazioni;
- 3) honeycombing con o senza bronchiectasie da trazione;
- 4) assenza delle caratteristiche riportate nel *Pattern non UIP*.

Possibile pattern UIP: caratterizzato dalla presenza contemporanea di:

- 1) interessamento subpleurico e a predominanza basale;
- 2) reticolazioni;
- 3) assenza delle caratteristiche riportate nel *Pattern non UIP*.

Pattern non UIP: caratterizzato dalla presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche:

- 1) interessamento polmonare localizzato soprattutto in campo medio e superiore del polmone;
- 2) interessamento peribroncovasale;
- 3) ground glass con estensione maggiore delle alterazioni reticolari;
- 4) presenza di micronoduli diffusi;
- 5) presenza di cisti (multiple, bilaterali, non nelle aree di honeycombing);
- 6) aree a mosaico e zone di air trapping;
- 7) consolidamenti.

TABLE 4. HIGH-RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY CRITERIA FOR UIP PATTERN

UIP Pattern (All Four Features)	Possible UIP Pattern (All Three Features)	Inconsistent with UIP Pattern (Any of the Seven Features)
<ul style="list-style-type: none"> • Subpleural, basal predominance • Reticular abnormality • Honeycombing with or without traction bronchiectasis • Absence of features listed as inconsistent with UIP pattern (see third column) 	<ul style="list-style-type: none"> • Subpleural, basal predominance • Reticular abnormality • Absence of features listed as inconsistent with UIP pattern (see third column) 	<ul style="list-style-type: none"> • Upper or mid-lung predominance • Peribronchovascular predominance • Extensive ground glass abnormality (extent > reticular abnormality) • Profuse micronodules (bilateral, predominantly upper lobes) • Discrete cysts (multiple, bilateral, away from areas of honeycombing) • Diffuse mosaic attenuation/air-trapping (bilateral, in three or more lobes) • Consolidation in bronchopulmonary segment(s)/lobe(s)

Definition of abbreviation: UIP = usual interstitial pneumonia.

Fig.10 (5).

Caratteristiche Istopatologiche Del Pattern UIP

Le ultime linee guida ATS/ERS riducono, rispetto alle precedenti linee guida, le indicazioni per eseguire la biopsia chirurgica nei pazienti con sospetto clinico e radiologico di IPF.

Già da diversi anni si discuteva l'utilità del sottoporre tutti i pazienti con sospetto clinico-radiologico di IPF a biopsia chirurgica (21,22) e si concludeva per indicare la necessità di sottoporre il paziente all'intervento solo in caso di diagnosi dubbia. I tipi di interventi migliori per ottenere dei

buoni campioni da analizzare (22) sono l'intervento in VATS (video-assisted thoracoscopic surgery) e, a seguire, la toracotomia tradizionale.

E' noto, inoltre che sottoporre un paziente con IPF ad un intervento di chirurgia toracica, come anche al BAL, può scatenare una riacutizzazione di malattia con peggioramento clinico e funzionale accelerato (23, 24, 25). In particolare il rischio post operatorio di sviluppare una ARDS o di una esacerbazione acuta di malattia sembrerebbe dipendere dal valore iniziale di DLCO, FVC e FEV1 tutti espressi come percentuale del predetto (26). L'intervento in VATS sembrerebbe avere una probabilità minore di complicanze.

Le linee guida ATS/ERS 2011 sostengono che il pezzo bioptico che viene analizzato nel sospetto di IPF dovrà essere inserito in uno dei quattro possibili sottogruppi: Pattern UIP, Probabile Pattern UIP, Possibile Pattern UIP e Pattern Non UIP (Fig.11,12,13,14).

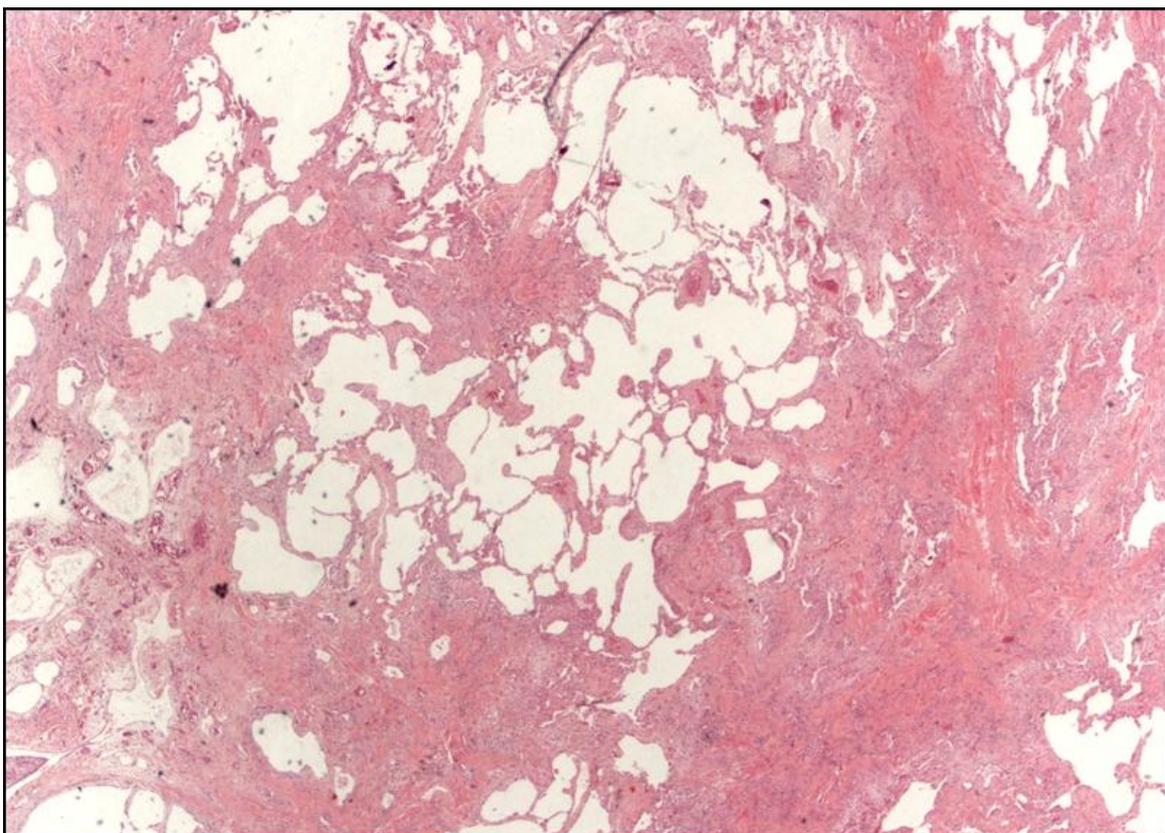


Fig 11(UIP).



Fig.12(macroscopica di polmone con UIP)

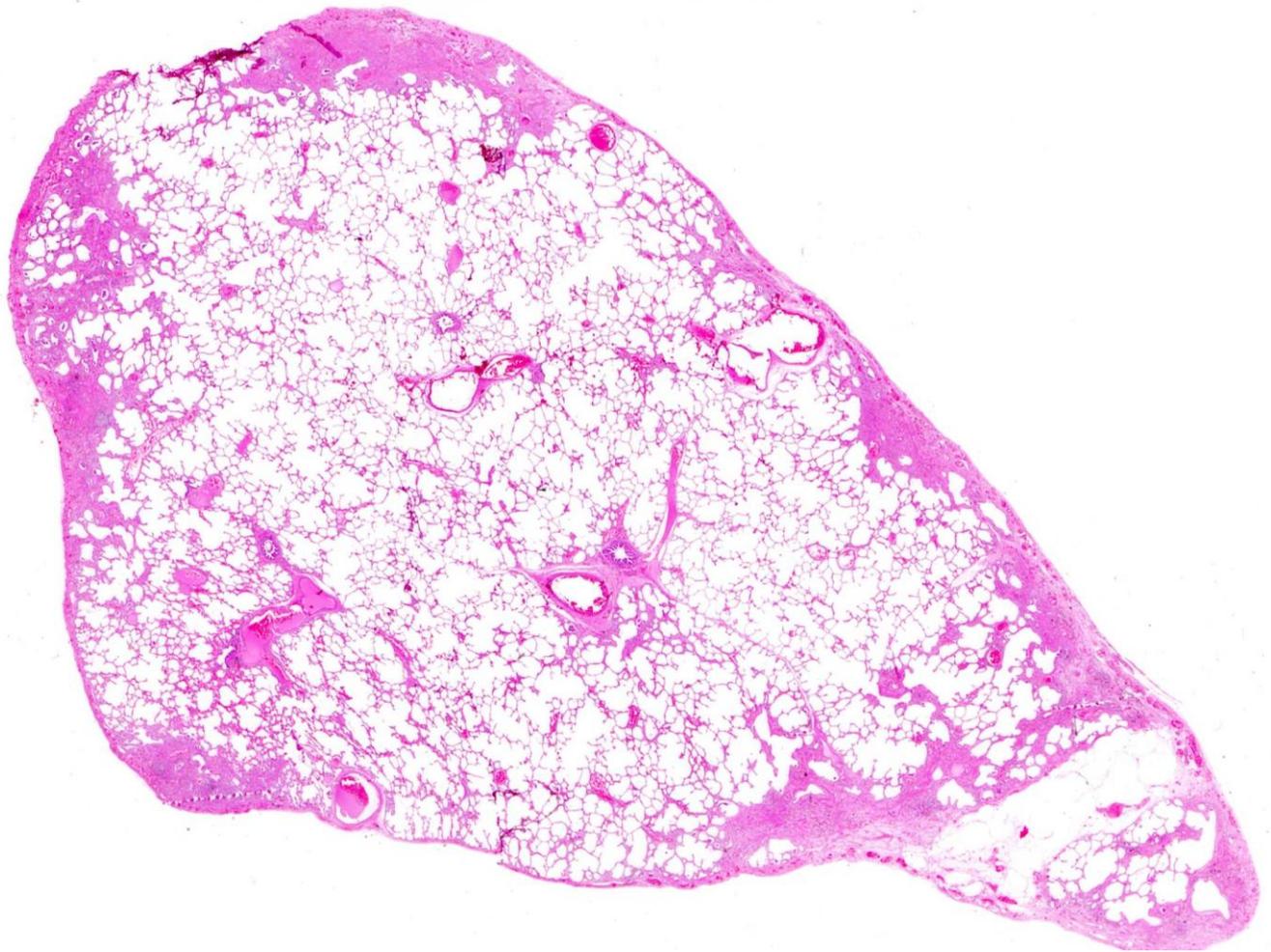


Fig.13 (UIP)

Pattern UIP: caratterizzato dalla presenza di tutte le seguenti quattro caratteristiche:

1. evidenza di marcata fibrosi/distorsione della normale architettura con o senza honeycombing a distribuzione parasettale e subpleurica;
2. interessamento polmonare "patchy" (parenchima polmonare alternato a parenchima sano);
3. presenza di foci fibroblastici;
4. assenza di caratteristiche indicative di altra diagnosi.

Probabile Pattern UIP: caratterizzato da:

1. segni di marcata fibrosi con distorsione dell'architettura polmonare con o senza honeycombing;

2. assenza di foci fibrotici o di interessamento polmonare “patchy”, ma non di entrambi;
3. assenza di caratteristiche indicative di altra diagnosi.

Possibile Pattern UIP: caratterizzato da tutti i seguenti criteri:

1. interessamento fibrotico polmonare “patchy” o diffuso con o senza infiammazione interstiziale;
2. assenza degli altri criteri elencati nel Pattern UIP;
3. assenza di caratteristiche indicative di altra diagnosi.

Pattern non UIP: caratterizzato dalla presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche:

1. presenza di membrane ialine;
2. polmonite organizzante;
3. granulomi;
4. presenza di marcata infiammazione interstiziale in aree diverse dall’ honeycombing;
5. interessamento prevalente delle grandi vie aeree;
6. presenza di caratteristiche indicative di diagnosi diversa da UIP.

TABLE 5. HISTOPATHOLOGICAL CRITERIA FOR UIP PATTERN

UIP Pattern (All Four Criteria)	Probable UIP Pattern	Possible UIP Pattern (All Three Criteria)	Not UIP Pattern (Any of the Six Criteria)
<ul style="list-style-type: none"> Evidence of marked fibrosis/ architectural distortion, ± honeycombing in a predominantly subpleural/ paraseptal distribution Presence of patchy involvement of lung parenchyma by fibrosis Presence of fibroblast foci Absence of features against a diagnosis of UIP suggesting an alternate diagnosis (see fourth column) 	<ul style="list-style-type: none"> Evidence of marked fibrosis / architectural distortion, ± honeycombing Absence of either patchy involvement or fibroblastic foci, but not both Absence of features against a diagnosis of UIP suggesting an alternate diagnosis (see fourth column) <p style="text-align: center;">OR</p> <ul style="list-style-type: none"> Honeycomb changes only[‡] 	<ul style="list-style-type: none"> Patchy or diffuse involvement of lung parenchyma by fibrosis, with or without interstitial inflammation Absence of other criteria for UIP (see UIP PATTERN column) Absence of features against a diagnosis of UIP suggesting an alternate diagnosis (see fourth column) 	<ul style="list-style-type: none"> Hyaline membranes* Organizing pneumonia*[†] Granulomas[†] Marked interstitial inflammatory cell infiltrate away from honeycombing Predominant airway centered changes Other features suggestive of an alternate diagnosis

Definition of abbreviations: HRCT = high-resolution computed tomography; UIP = usual interstitial pneumonia.

* Can be associated with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.

[†] An isolated or occasional granuloma and/or a mild component of organizing pneumonia pattern may rarely be coexisting in lung biopsies with an otherwise UIP pattern.

[‡] This scenario usually represents end-stage fibrotic lung disease where honeycombed segments have been sampled but where a UIP pattern might be present in other areas. Such areas are usually represented by overt honeycombing on HRCT and can be avoided by pre-operative targeting of biopsy sites away from these areas using HRCT.

Fig.14

In Fig.15 è visibile una rappresentazione schematica di come le linee guida ATS/ERS 2011 (5) consigliano di arrivare alla diagnosi di IPF. Le stesse linee guida suggeriscono un approccio diagnostico multidisciplinare con coinvolgimento del clinico (pneumologo), del radiologo e del patologo.

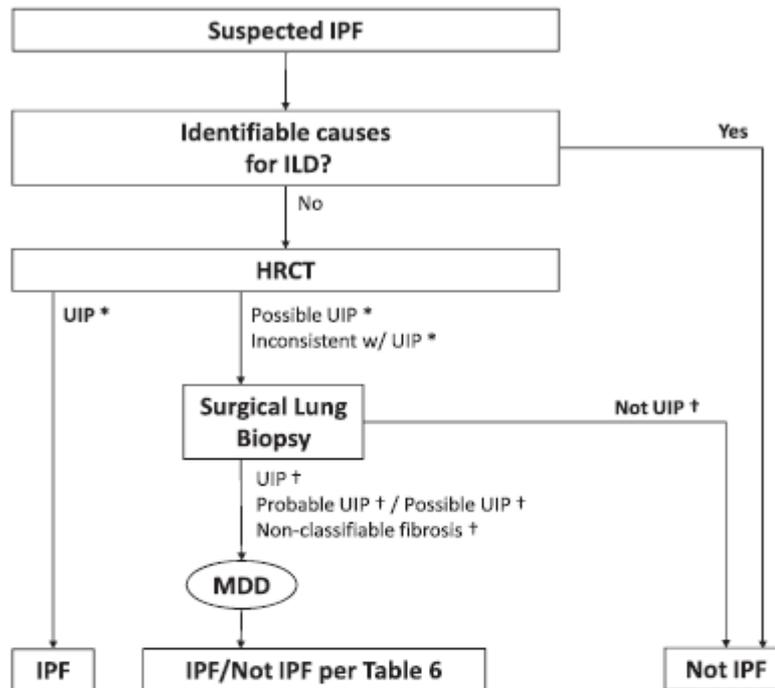


Figure 3. Diagnostic algorithm for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Patients with suspected IPF (i.e., patients with unexplained dyspnea on exertion and/or cough with evidence of interstitial lung disease [ILD]) should be carefully evaluated for identifiable causes of ILD. In the absence of an identifiable cause for ILD, an HRCT demonstrating UIP pattern is diagnostic of IPF. In the absence of UIP pattern on HRCT, IPF can be diagnosed by the combination of specific HRCT and histopathological patterns. The accuracy of the diagnosis of IPF increases with multidisciplinary discussion (MDD) among ILD experts. *Refer to Table 4 for definitions. †Refer to Table 5 for definitions.

Fig.15

Decorso Della Patologia

La storia naturale della patologia è, al momento attuale, di difficile previsione. Alcuni pazienti rimangono stabili per diversi anni fino all'insorgere di un evento scatenante (infezione, embolia polmonare, scompenso cardiaco, pneumotorace, etc.) che determina un drammatico peggioramento del quadro clinico e che può portare all'exitus.

Altri pazienti hanno un'evoluzione decisamente rapida dal momento della diagnosi in assenza di fattori scatenanti ben identificabili. In altri casi è presente un lento declino clinico e funzionale che può precipitare nel momento in cui si verifichi un evento scatenante. (Fig.16)

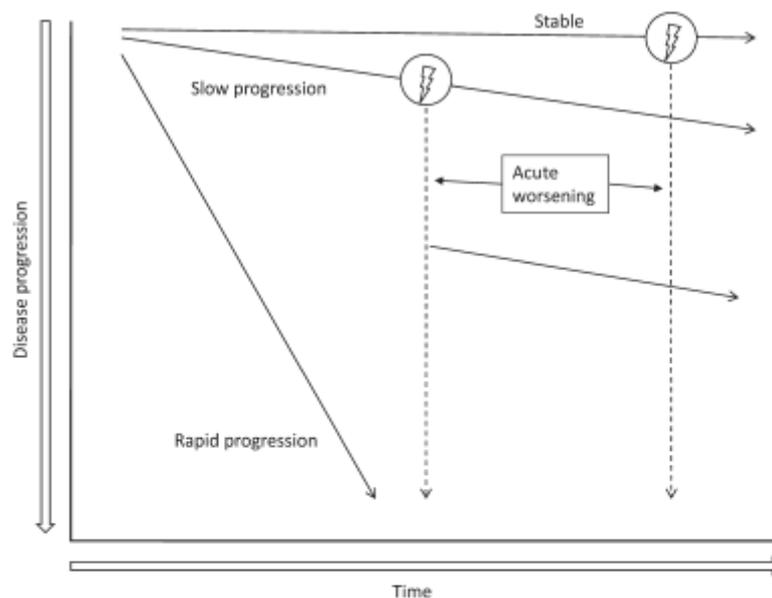


Figure 4. Natural history of IPF. There appear to be several possible natural histories for patients with IPF. The majority of patients experience a slow but steady worsening of their disease ("Slow progression"). Some patients remain stable ("Stable"), while others have an accelerated decline ("Rapid progression"). A minority of patients may experience unpredictable acute worsening of their disease (lightning bolt), either from a secondary complication such as pneumonia, or for unrecognized reasons. This event may be fatal or may leave patients with substantially worsened disease. The relative frequency of each of these natural histories is unknown.

Fig.16

Proprio per l'imprevedibilità della patologia sono stati portati a termine diversi studi finalizzati ad individuare i fattori correlati con una peggiore prognosi.

Fattori prognostici basali:

- dispnea basale (5,27);
- DLCO% pred <40% (28) ;
- Saturazione inferiore o uguale all'88% durante il test del cammino dei sei minuti (5,29) ;

- Estensione dell' honeycombing all' HRCT basale (30);
- Ipertensione polmonare (31).

Fattori prognostici longitudinali:

- incremento del livello di dispnea;
- riduzione dell' FVC% maggiore o uguale al 10% (28;29) ;
- riduzione della DLCO maggiore o uguale al 15%;
- peggioramento della fibrosi all' HRCT (32, 33).

Score fibrotico

Tra i fattori prognostici basali e longitudinali sono presenti i valori funzionali polmonari e la valutazione delle caratteristiche di imaging dell' IPF ottenute tramite l' HRCT.

Diversi studi negli ultimi anni hanno focalizzato l'attenzione sulle caratteristiche HRCT dell' IPF (32, 33). In uno studio del 2008 di Shin KM e colleghi (34) le HRCT di pazienti con interstiziopatia polmonare idiopatica con pattern UIP e NSIP venivano osservate da radiologi esperti in maniera indipendente, senza avere notizie cliniche. Ognuno dei due radiologi assegnava un punteggio soggettivo alla rappresentazione dell' estensione totale dei consolidamenti, dell'estensione del ground glass (GGO) totale e del ground glass lontano dalle aree di reticolazioni, alle reticolazioni, all' honeycombing, alle opacità nodulari ed ai consolidamenti. Dai dati analizzati non emergevano differenze nella prognosi in base alla diagnosi istopatologica di UIP o di NSIP fibrosante, bensì in base al valore basale di score fibrotico (dato dalla somma dell' estensione della reticolazione e dell' honeycombing). Altri studi (35, 36, 37) hanno evidenziato l'importanza dell' HRCT basale nella valutazione della prognosi dei pazienti con IPF e ne hanno sottolineato l'importanza anche come fattore di valutazione dell'evoluzione della patologia.

Uno studio di Jeong e collaboratori (35) ha analizzato le caratteristiche TC basali di pazienti con UIP e NSIP idiopatica. I pazienti con IPF sono stati divisi in due sottogruppi: pazienti con honeycombing significativo (maggiore del 5%) e non significativo. Gli autori hanno, successivamente, valutato le differenti sopravvivenze nei tre gruppi. I risultati ottenuti hanno mostrato una significativa differenza nella mortalità all'interno del gruppo UIP a favore dei pazienti con honeycombing non significativo all' HRCT basale. Non venivano evidenziate differenze statisticamente significative sulla sopravvivenza, invece, tra il gruppo dei pazienti NSIP ed il gruppo dei pazienti con UIP con honeycombing non significativo.

Terapia

Trattamenti farmacologici

Al momento attuale non esistono terapie farmacologiche per la polmonite interstiziale idiopatica.

Le recenti linee guida (5) si limitano a fornire raccomandazioni contro il trattamento farmacologico in maniera routinaria, consigliano, invece, di valutare la necessità di intraprendere una terapia farmacologica in base alle necessità specifiche del paziente.

In alcuni studi l' utilizzo in monoterapia degli steroidi determinava non solo la presenza di effetti collaterali (38), ma non incrementava la sopravvivenza (39) e peggiorava la prognosi . L' utilizzo di corticosteroidi in associazione ad immunomodulatori ha dato scarsi risultati in alcuni studi (40) (avevano beneficio solo i pazienti con patologia lieve) e nessuna differenza di sopravvivenza in altri (41). Lo studio IFIGENIA (42) ha dimostrato un rallentamento nel declino della DLCO e della VC con l' utilizzo di N-acetilcisteina ad alto dosaggio in associazione a corticosteroidi ed immunomodulatori rispetto alla stessa associazione sommata al placebo. Raghu et al. (43) in un

recente studio hanno confrontato la variazione nel tempo dell' FVC in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica di grado lieve-moderato. I pazienti venivano assegnati in maniera random a 3 diversi gruppi di trattamento: terapia combinata (N-acetilcisteina, immunomodulatori e steroidi), terapia con N-acetilcisteina e placebo. Per il riscontro in una analisi dei dati in itinere dei dati di un incremento della mortalità e dei ricoveri ospedalieri nei pazienti del gruppo della terapia combinata rispetto ai pazienti del gruppo placebo lo studio è stato sospeso.

Nel 1999 uno studio preliminare su 18 pazienti condotto da Ziesche et al (44) aveva dimostrato un miglioramento della TLC, della PaO₂ a riposo e durante l'esercizio nei pazienti che in trattamento per 12 mesi con prednisone ed interferon gamma rispetto ai pazienti che seguivano solamente il prednisone. Nel 2009 lo studio multicentrico INSPIRE (45) ha arruolato 826 pazienti e ha assegnato ad ogni paziente in modo random veniva data una terapia con interferon gamma o placebo. L'analisi dei dati sulla sopravvivenza non ha dimostrato differenze significative.

Uno studio di Behr et al. (46) ha valutato l'efficacia della terapia con N-acetilcisteina in pazienti che avevano eseguito immunosoppressori per almeno 6 mesi prima di entrare a far parte dello studio e dei 18 totali 13 continuavano ad eseguire immunosoppressori anche se a bassa dose. Lo studio ha dimostrato un miglioramento dei parametri funzionali nei pazienti che hanno eseguito immunosoppressori e N-acetilcisteina rispetto ai pazienti in terapia solo con immunosoppressori.

E' dimostrato che TNF α ed il suo mRNA sono più espressi nella fibrosi polmonare idiopatica (47). Il TNF α è espresso nel polmone normale a livello dei macrofagi interstiziali ed alveolari, nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica si ritrova anche a livello delle cellule epiteliali, verosimilmente a livello degli pneumociti di tipo 2. Nel 2008 Raghu et al (48) hanno pubblicato uno studio sull'efficacia della terapia con etanercept nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica. Lo studio non dimostrò alcuna differenza nell'evoluzione della patologia nei pazienti trattati con etanercept e nei pazienti in terapia con placebo.

Il bosentan è un farmaco che agisce antagonizzando sul recettore A e sul recettore B l'effetto dell'endotelina 1 che è un potente vasocostrittore e fattore di crescita. L'endotelina 1 è sicuramente coinvolta nell'eziopatogenesi dell'ipertensione polmonare associata alla fibrosi polmonare idiopatica dove è stata dimostrata una sovraespressione dei recettori per l'endotelina 1. Talmadge et al (49) hanno valutato l'effetto del bosentan sulla tolleranza all'esercizio e sulla progressione della patologia nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica. Lo studio non ha dimostrato la presenza di differenza significativa nella tolleranza all'esercizio valutata tramite il test dei sei minuti nei pazienti in trattamento con il farmaco e quelli che appartenevano al gruppo placebo.

Il pirfenidone (5-metil-1-fenil-1,2,4-piridone) è un farmaco di sintesi con biodisponibilità orale. Agisce inibendo la proliferazione dei fibroblasti, la sintesi del collagene, determina la riduzione dei markers cellulari e istologici di fibrosi nei modelli animali. Agisce in vitro regolando l'attività del TGF β e del TNF α . Nel 1999 in uno studio di Raghu et al. (50) venivano valutati i benefici e la tollerabilità del pirfenidone in un gruppo di pazienti con fibrosi polmonare idiopatica. Alcuni pazienti erano stati trattati precedentemente con la terapia standard, altri continuavano la terapia steroidea e altri ancora non erano mai stati trattati. I pazienti dello studio non riportavano effetti collaterali importanti e si riscontrava una stazionarietà nel tempo degli indici spirometrici, anche in quei pazienti che il trattamento normale non aveva dato benefici. Un successivo studio del 2002 di Nagai et al (51) dimostrava una stazionarietà dei reperti TC ed emogasanalitici. Non si registrava, tuttavia un incremento della sopravvivenza. Nel 2009 Azuma et al. (52) hanno condotto uno studio prospettico della durata di 9 mesi su 107 pazienti finalizzato a valutare l'efficacia della terapia con pirfenidone nel migliorare la tolleranza allo sforzo nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica. Lo studio non ha evidenziato incrementi della saturazione minima raggiunta durante il six minutes walking test, ma ha evidenziato una stabilizzazione dei valori funzionali respiratori (VC, TLC e

DLCO) che corrispondevano all'endpoint secondario. Inoltre, il gruppo trattato con pirfenidone andava incontro ad un minor numero di riacutizzazioni della patologia durante i 9 mesi di follow up. Un successivo studio multicentrico di Taniguchi et al (53) del 2010 su 275 pazienti aveva come endpoint primario la valutazione della variazione della VC dopo 52 settimane e la sopravvivenza libera da progressione di malattia. Gli autori hanno evidenziato una riduzione del declino della VC nei pazienti in trattamento con pirfenidone rispetto ai pazienti non in trattamento e all'interno di quest'ultimo gruppo un'ulteriore differenza tra i pazienti in terapia con alte dosi di farmaco rispetto a quelli in trattamento con dosi minori a vantaggio dei primi. La sopravvivenza libera da malattia risultava maggiore nei pazienti in trattamento rispetto al gruppo placebo. Lo studio europeo CAPACITY (53) ha confermato la riduzione del declino dell' FVC nei pazienti in trattamento con pirfenidone rispetto al gruppo placebo, ma anche rilevava un incremento del tempo senza progressione di malattia nei pazienti trattati con il farmaco ed una riduzione della mortalità. Gli effetti collaterali più frequenti riportati nell'utilizzo del farmaco sono stati: rash cutanei, nausea, difficoltà digestive, fotosensibilità, nausea e vomito, insonnia, dolore addominale. La tollerabilità del farmaco e la scarsa tossicità riportata nei pazienti che ne hanno fatto uso ha confermato la possibilità di utilizzare in prima linea il pirfenidone nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica ed eventualmente la possibilità di associarlo ad altri trattamenti farmacologici.

L'efficacia di altri farmaci è stata recentemente valutata. Uno studio ha valutato l'efficacia del sildenafil (inibitore della fosfodiesterasi 5) nella fibrosi polmonare idiopatica (54). Raghu et al. volevano vedere tramite il test del cammino dei sei minuti la presenza di differenze significative nel gruppo di pazienti, tuttavia l'esame dei dati non ha raggiunto l'endpoint primario cioè il miglioramento della tolleranza allo sforzo valutata tramite il test dei sei minuti. Anche l'efficacia dell'imatinib, farmaco anti tirosin chinasi, è stata valutata (55) confrontando in uno studio

prospettico e multicentrico la sopravvivenza e il declino della funzione polmonare in pazienti trattati e nei pazienti del gruppo placebo. L'analisi statistica dei dati, però, non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi.

L'uso degli anticoagulanti nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica è supportato, ad oggi, da un solo studio giapponese (56) che ha dimostrato che i valori di D-dimero plasmatici erano associati con la probabilità di avere una riasacerbazione acuta della patologia e che i pazienti trattati con anticoagulanti avevano una migliore sopravvivenza. Questo studio, tuttavia, presentava come bias la non valutazione di eventuali embolie polmonari associate a un peggioramento della sopravvivenza nei pazienti non trattati con anticoagulanti.

Le ultime linee guida e recenti studi (5) confermando l'assenza di una terapia efficace per la fibrosi polmonare idiopatica indicano la necessità di indirizzare i pazienti verso terapie sperimentali quando disponibili.

Tra i farmaci sperimentali è stato ultimamente valutato il BIBF 1000, un farmaco inibitore del recettore tirosin chinasi di derivazione piastrinica (PDGF). Il PDGF induce la chemiotassi e la proliferazione dei fibroblasti. Inoltre un elevato numero di mediatori come il TGF β , IL-1, TNF α e altri sono PDGF-dipendenti. Nei modelli animali con fibrosi polmonare bleomicina-indotta si riscontrano due isoforme di PDGF ed è stato dimostrato che l'inibizione dei recettori tirosin chinasi del PDGF determinano una riduzione della fibrosi indotta dalle radiazioni (57).

Un recente studio di Richeldi et al (58) ha valutato l'efficacia del BIBF 1120. Il BIBF 1120, come il BIBF 1000, è un potente inibitore intracellulare del recettore tirosin chinasi coinvolto nella patogenesi della fibrosi polmonare idiopatica e di alcuni tipi di tumori. Come il BIBF 1000 è un inibitore dei recettori per il PDGF, VEGF e FGF. Il disegno dello studio prevedeva la suddivisione dei pazienti in quattro gruppi: un gruppo placebo, uno trattato con BIBF 1120 50 mg/die, uno con 50 mg 2/die, uno 100 mg 2/die e uno 150 mg 2/die per 52 settimane. L'endpoint primario

consisteva nel valutare l'andamento dell' FVC nel tempo. Lo studio ha dimostrato che i pazienti che venivano trattati con BIBF 1120 150 mg 2/die avevano un minor declino della funzione respiratoria, valutata tramite l' FVC, una minore probabilità di riacutizzazioni della patologia e una migliore qualità della vita.

Trattamenti non farmacologici

Le linee guida 2011 confermano l'utilizzo di alcune terapie non farmacologiche di supporto come l'ossigenoterapia a lungo termine, il trapianto polmonare. Per quest'ultimo è stata evidenziata la necessità di inserire in lista di trapianto i pazienti quando la progressione della patologia non è troppo avanzata, ma nemmeno quando questa è agli esordi per garantire il maggior beneficio dal possibile trapianto. Uno studio di Latsi et al (59) proponeva come cut off per l'iscrizione del paziente in lista di trapianto un valore di DLCO% \leq 35%. Uno studio precedente di Mogulkoc et al (60) aveva visto che le caratteristiche dei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica in lista di trapianto che prospettavano una migliore sopravvivenza erano ben caratterizzabili da una valutazione combinata delle caratteristiche HRCT (basate sulla rappresentazione del ground glass, delle opacità reticolari e dell' honeycombing) e funzionali (in particolare la DLCO). Al momento attuale non è ancora chiaro se ci siano differenze sulla sopravvivenza tra il trapianto di un solo polmone e il trapianto di entrambi (61, 62).

Ci sono molti studi condotti (63,64), tuttavia, su piccoli numeri di pazienti che sono andati a valutare l'efficacia della ventilazione meccanica nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica, ma non sono stati rilevati benefici, anzi si è registrata una elevata mortalità.

Numerosi studi sono stati fatti per valutare il miglioramento della tolleranza allo sforzo e della qualità della vita dato dalla riabilitazione polmonare nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica.

Holland et al in uno studio (65) pubblicato nel 2008 hanno dimostrato l'efficacia di un ciclo di riabilitazione polmonare con il riscontro di un miglioramento della tolleranza allo sforzo valutata tramite il test del cammino dei sei minuti, di una riduzione della dispnea indagata tramite la Medical Research Council scale. Tuttavia il beneficio evidenziato non perdurava oltre sei mesi dal termine del ciclo di riabilitazione polmonare. Anche altri studi hanno evidenziato benefici della riabilitazione nel breve termine, ma che non perdurano in maniera efficace oltre i primi sei mesi dal termine del programma (66). Un recente studio di Holland (8) ha evidenziato che i pazienti con fibrosi polmonare idiopatica traggono un maggiore beneficio dal ciclo riabilitativo se la patologia è di grado lieve, mentre nelle altre patologie interstiziali non è stata rilevata differenza in base allo stadio. Un precedente studio di Ferreira et al (67) evidenziava, invece, un maggior beneficio dal ciclo riabilitativo per i pazienti che iniziavano la terapia con bassi valori di distanza percorsi al test del cammino dei sei minuti. Tuttavia al momento attuale, non sono ancora disponibili linee guida per la riabilitazione polmonare nei pazienti con patologie polmonari interstiziali.

Scopo Dello Studio

Scopo dello studio:

- rivalutazione della nostra casistica in base alle nuove linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 con suddivisione dei pazienti in base ai criteri HRCT indicati nelle linee guida ;
- valutazione della presenza di fattori basali clinici, funzionali e di imaging indicativi di un più elevato rischio di mortalità nei pazienti con Polmonite Interstiziale Idiopatica.

Materiali E Metodi

Soggetti

Sono state analizzate le caratteristiche di 144 pazienti valutati in regime ambulatoriale presso gli ambulatorio della Pneumologia I nel periodo compreso tra gennaio 1996 e febbraio 2012.

I pazienti sono stati sottoposti a visita ed esame obiettivo, valutazione degli scambi gassosi tramite emogasanalisi (EGA), prove di funzionalità respiratoria complete (spirometria con valutazione dei volumi statici), diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO), radiografia (Rx) del torace, TC del torace ad alta risoluzione, fibrobroncoscopia con broncolavaggio alveolare e conta cellulare differenziale, esami ematochimici generali ed esami reumatologici, valutazione della tolleranza allo sforzo tramite test del cammino (6MWT).

Sono stati eliminati dal campione iniziale tutti i pazienti che presentavano una patologia polmonare interstiziale(ILD) non idiopatica ed in particolare:

- 4 pazienti con ILD associata a terapia radiante;
- 8 pazienti con ILD associata ad esposizione a farmaci (bleomicina, cordarone etc);
- 17 pazienti con ILD associata ad esposizione professionale a polveri (asbesto, piombo);
- 8 pazienti affetti da sarcoidosi;
- 1 paziente con ILD post-ARDS;
- 1 paziente con ILD post-infettiva;
- 9 pazienti con ILD associato a una connettivopatia (artrite reumatoide, sclerodermia, etc);

Da questi 96 pazienti con interstiziopatia polmonare idiopatica sono stati eliminati, inoltre, 9 pazienti che presentavano una ILD idiopatica con pattern radiologico-anatomopatologico diverso da UIP o NSIP e 12 pazienti persi al follow up e 14 pazienti per mancanza di follow up completo.

Le caratteristiche dei 61 pazienti selezionati sono elencate in tabella 1.

Caratteristiche dei pazienti selezionati per lo studio	
Numero totale	61
Maschi	55.2%
Femmine	44.8%
Fumatori	7.0%
Ex-fumatori	49.1%
Non- fumatori	43.9%

Tab 1

Valutazione Funzione Respiratoria

I pazienti venivano sottoposti a prove di funzione respiratoria al momento della diagnosi e successivamente ogni 6 mesi. Le prove di funzionalità respiratoria (PFR) includevano la determinazione dei volumi statici. I valori di riferimento utilizzati sono quelli CECA. Le manovre spirometriche rispettavano i criteri di esecuzione e di riproducibilità ATS (68,69,70). Gli spirometri utilizzati sono prodotti dalla Medical Graphic. I pazienti eseguivano nella stessa giornata anche la valutazione della diffusione alveolo capillare del monossido di carbonio (DLCO). Anche queste manovre, come le precedenti, venivano eseguite da personale esperto secondo i criteri ATS.

Valutazione Caratteristiche HRCT

I 61 pazienti con sospetto clinico di IPF sono stati suddivisi in base al pattern HRCT basale a seconda delle caratteristiche elencate dalle nuove linee guida ATS/ERS 2011 in tre sottogruppi: UIP, Possible UIP, Non UIP.

I pazienti sono stati sottoposti a HRCT torace con sezioni ad intervalli di 1 cm per tutta l'estensione del polmone durante l'apnea inspiratoria ed in posizione supina.

Le immagini HRCT sono state valutate da due radiologi esperti con successiva suddivisione dei pazienti nei tre sottogruppi. I casi che sono risultati dubbi sono stati oggetto di una discussione tra i radiologi stessi per arrivare poi all'attribuzione del sottogruppo per ogni paziente.

I radiologi, inoltre, hanno attribuito un punteggio percentuale, in base all'estensione delle alterazioni visibili rispetto al volume totale polmonare (CT score). Hanno assegnato un punteggio percentuale all'estensione del ground glass lontano dalle reticolazioni, del ground glass associato alle reticolazioni, dell' honeycombing e del numero di lobi interessati da bronchiectasie da trazione.

Lo score fibrotico veniva successivamente calcolato come la somma del punteggio percentuale dell'honeycombing e della reticolazione (associato o meno al ground glass).

Broncolavaggio Alveolare (BAL)

I pazienti con sospetta fibrosi polmonare idiopatica dove le informazioni a disposizione, ottenute tramite la clinica, la valutazione funzionale respiratoria, le immagini HRCT e la valutazione della tolleranza allo sforzo, non venivano ritenute complete per poter formulare la diagnosi con certezza sono stati sottoposti a fibrobroncosopia con broncolavaggio alveolare.

Quest'esame veniva utilizzato come completamento diagnostico per escludere la presenza di altre cause (microbiologiche o neoplastiche o altre interstiziopatie polmonari idiopatiche) che potevano determinare un quadro clinico simile alla fibrosi polmonare idiopatica oltre alla valutazione del pattern infiammatorio cellulare prevalente.

Il BAL veniva eseguito con il fibrobroncoscopio incuneato nel segmento broncopolmonare selezionato. La scelta del segmento avveniva precedentemente in base all'interessamento polmonare evidenziato all' HRCT. Il liquido istillato era di 160 ml in 3 aliquote: 60 ml (per la valutazione microbiologica per germi comuni, miceti e BK e per la valutazione citologica) e infine due aliquote da 50 ml per la conta cellulare differenziata.

In Tab 2 e 3 le caratteristiche del BAL che venivano ritenute normali e patologiche in accordo con le ultime linee guida ATS (19).

Caratteristiche del BAL in adulti sani (non fumatori).	Conta cellulare differenziata
Macrofagi alveolari	>85%
Linfociti (CD4+/CD8+= 0.9-2.5)	10-15%
Neutrofili	≤3%
Eosinofili	≤1%
Cellule epiteliali squamose/cilindriche colonnari	≤5%

Tab 2

Le ultime linee guida sul BAL nelle interstiziopatie (19) suggeriscono come alcuni quadri cellulari particolari siano utili nell'indirizzare verso la diagnosi di particolari interstiziopatie.

Caratteristiche BAL nelle interstiziopatie polmonari		
Pattern linfocitico >15%	Pattern eosinofilo >1%	Pattern neutrofilico >3%
Sarcoidosi NSIP	Polmonite eosinofila Polmonite da farmaci	Patologie del collagene Fibrosi polmonare idiopatica
Polmonite da ipersensibilità Polmonite da farmaci	Trapianto di midollo osseo Asma e bronchiti	Polmonite ab ingestis Infezioni batteriche e fungine
Patologie del collagene COP	S.me di Churg Strauss Aspergillosi	Bronchiti Asbestosi ARDS
Disordini linfoproliferativi	Infezioni batteriche, fungine, elmintiche e da Pneumocystis Morbo di Hodgkin	Danno alveolare diffuso

Tab 3

Nel dettaglio la presenza di:

- Linfociti $\geq 25\%$ indirizza verso malattie granulomatose (sarcoidosi, polmonite da ipersensibilità, etc);
- Linfociti $> 50\%$ indica polmoniti da ipersensibilità o NSIP;
- $CD4+/CD8+ > 4$ è indicativo di sarcoidosi in assenza di altre alterazioni delle cellule infiammatorie;
- Neutrofili $> 50\%$ indica infezioni batteriche, ARDS, polmonite ab ingestis;
- Eosinofili $> 25\%$ indica polmonite eosinofila acuta o cronica;
- Mastcellule $> 15\%$, Linfociti $> 50\%$, Neutrofili $> 3\%$ sono indicativi di polmonite da ipersensibilità.

Le linee guida ATS evidenziano, inoltre, come in pattern cellulare del BAL non sia univoco, ma molte patologie interstiziali polmonari possono avere lo stesso pattern cellulare. Per questo motivo il BAL è stato utilizzato solamente come completamento diagnostico.

Risultati

Broncolavaggio Alveolare

Dei 61 pazienti appartenenti allo studio prospettico 34 sono stati sottoposti a broncolavaggio alveolare. I restanti 27 non sono stati valutati o per il rifiuto del paziente al sottoporsi alla metodica diagnostica o per le precarie condizioni respiratorie basali.

Sottogruppo di appartenenza	Numero dei soggetti sottoposti a BAL	Percentuale all'interno del sottogruppo di appartenenza
UIP	22	55%
Possible UIP	5	45%
No UIP	7	70%

Tab 4

In tabella 5 sono riportati i valori medi delle percentuali delle cellule infiammatorie nel BAL (conta cellulare differenziata).

Se analizziamo la conta cellulare differenziale nei vari gruppi si evidenzia nel gruppo UIP un incremento sia della percentuale degli eosinofili (11%) che dei neutrofili (16.1%).

Nel gruppo possibile UIP invece abbiamo un lieve incremento della percentuale dei linfociti (15.2%). Infine nel gruppo non UIP si ha un netto incremento dei neutrofili (30%).

Sottogruppo di appartenenza	Neutrofili%	Linfociti%	Eosinofili%	Macrofagi%
UIP	16.1%	4.7%	11.0%	68.1%
Possible UIP	4.8%	15.2%	3.0%	77.5%
No UIP	30.6%	6.2%	2.2%	62.0%

Tab 5

Funzione Respiratoria

I pazienti venivano sottoposti a una valutazione funzionale completa ogni 6 mesi. La valutazione includeva la determinazione dei volumi statici e la DLCO. In tabella i valori basali della funzione respiratoria nei tre sottogruppi di pazienti.(Tab6).

I valori sono espressi come media della percentuale del predetto.

Sottogruppo di appartenenza	SVC%	FVC%	TLC%	DLCO%
UIP	79.1	75.5	68.8	50.1
Possible UIP	73.7	71.3	67.0	57.4
No UIP	78.5	77.5	70.7	54.7

Tab 6

FVC

L'analisi dei dati mostra che l'andamento generale dell' FVC % del predetto declina nel tempo nell'intero gruppo di pazienti, come mostrato in figura 17 e 18.

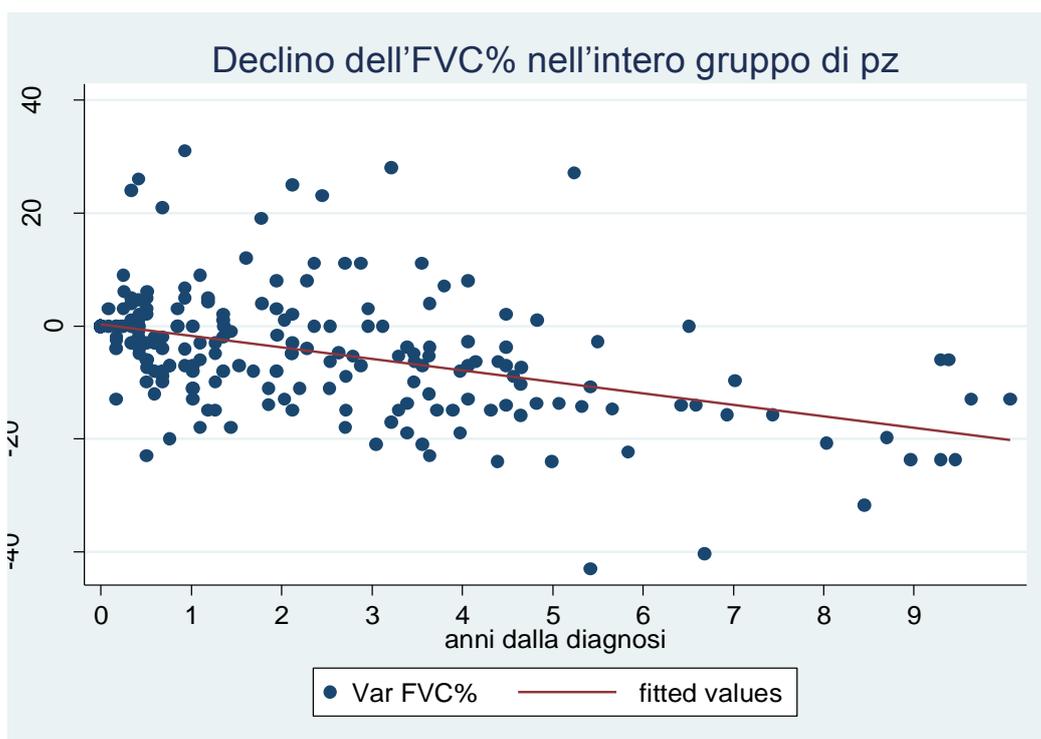


Fig.17 Declino nel tempo (anni) dell' FVC% nell'intero gruppo di pazienti

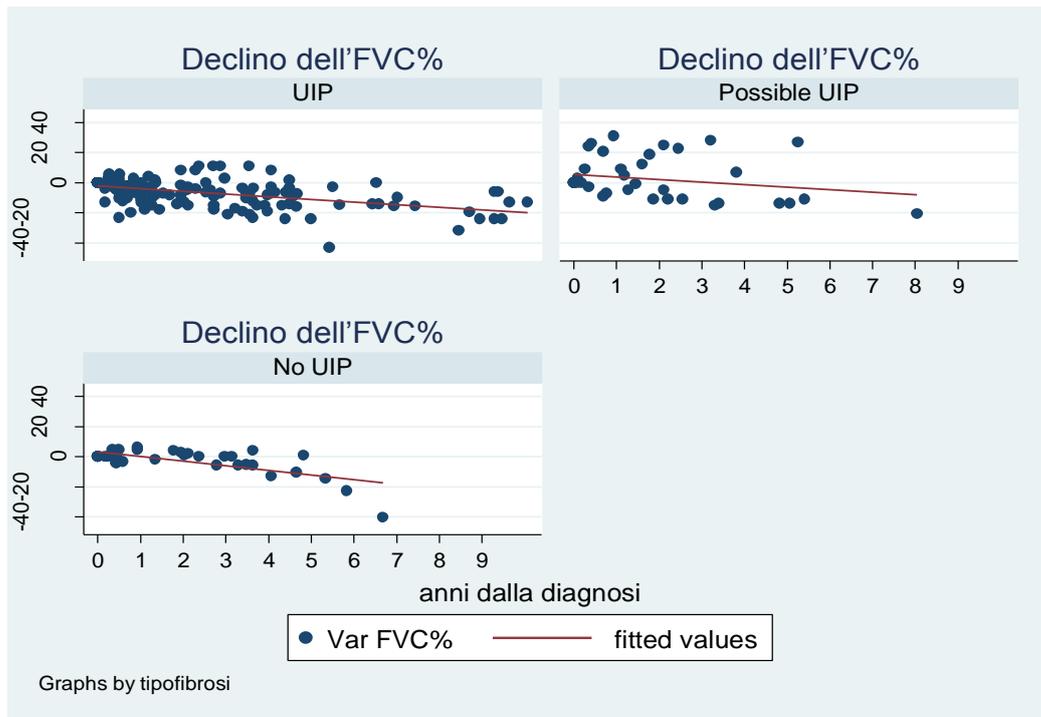


Fig 18 Declino nel tempo (anni) dell' FVC% nel sottogruppo UIP, Possible UIP e non UIP

In particolare il declino dell'FVC risultava significativo sia quando veniva analizzato l'andamento del parametro per tutti i 61 pazienti ($p < 0.001$), sia quando si andava a valutare il declino nei 3 sottogruppi (gruppo UIP: $b = -2.01$ $p < 0.001$; gruppo Possible UIP: $b = -1.97$ $p = 0.044$; gruppo non UIP: $b = -2.67$ $p < 0.001$).

SVC

L'analisi dei dati evidenzia una riduzione statisticamente significativa nel tempo dell' SVC sia nel l'intero gruppo di pazienti ($p < 0.001$) sia nel sottogruppo UIP che nel sottogruppo non UIP (UIP: $b = -2.48$ $p < 0.001$; Non-UIP: $b = -3.41$ $P < 0.001$) (Fig.19 e 20).

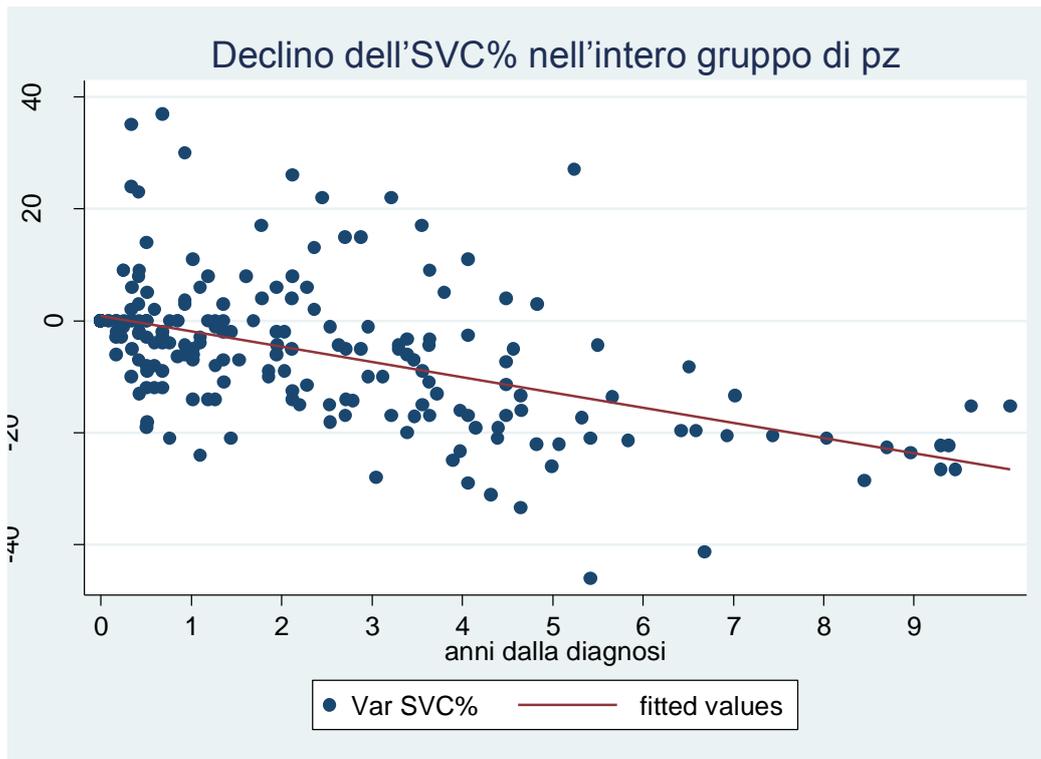


Fig.19 Declino nel tempo (anni) dell' SVC% nell'intero gruppo di pazienti

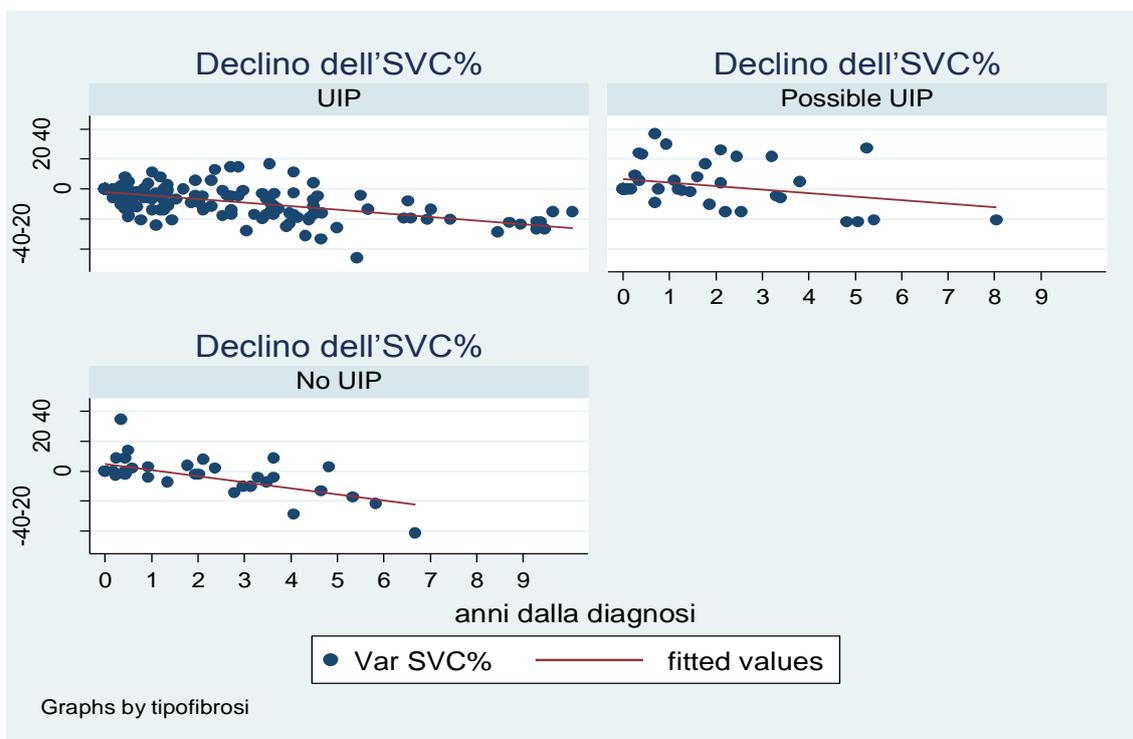


Fig.20 Declino nel tempo (anni) dell'SVC% nel sottogruppo UIP, Possible UIP e non UIP

TLC

L'andamento nel tempo della TLC dei 61 pazienti evidenzia un declino statisticamente significativo ($b=-1.31$; $p<0.001$), la significatività del declino si mantiene sia nel sottogruppo UIP ($b=-1.06$; $p=0.019$), che nei Possible-UIP ($b=-2.37$; $p=0.003$), non avviene invece nel gruppo non UIP. (Fig. 21 e 22).

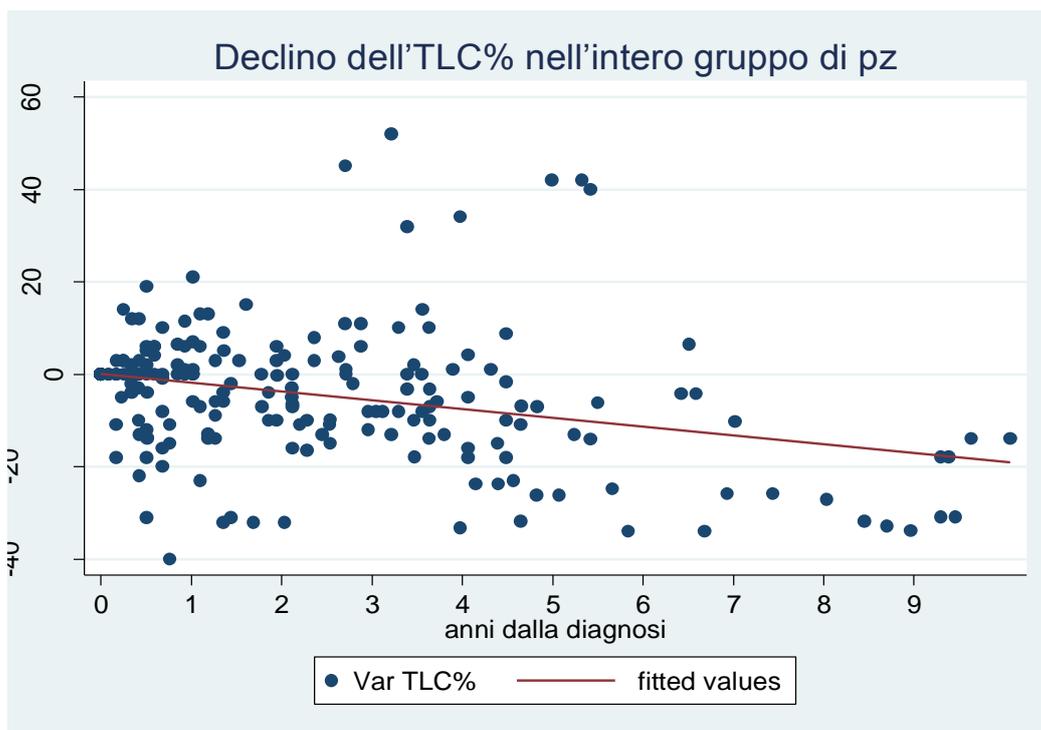


Fig.21 Declino nel tempo (anni) della TLC% nell'intero gruppo di pazienti

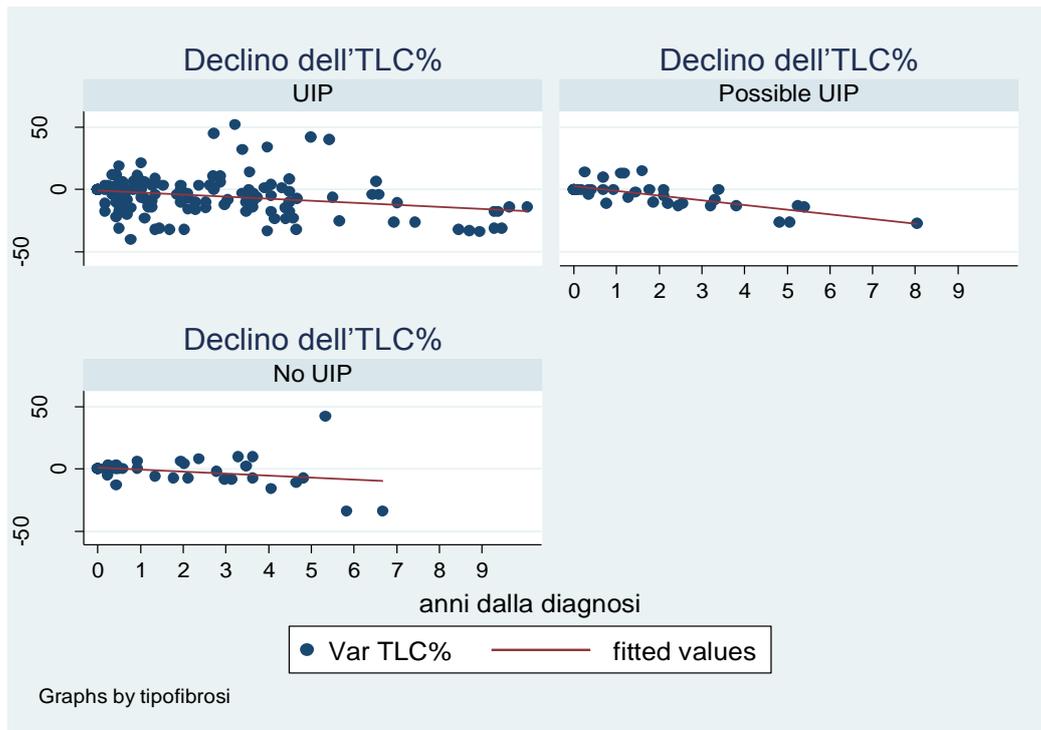


Fig.22 Declino nel tempo (anni) della TLC% nel sottogruppo UIP, Possible UIP e non UIP

DLCO

La DLCO% mostra una riduzione significativa sia nell'intero gruppo dei 61 pazienti ($b=-3.00$; $p<0.001$) sia nel gruppo UIP ($b=-3.08$; $p<0.001$). Nei sottogruppi Possible-UIP e Non-UIP si evidenzia un declino della DLCO % nel tempo che, tuttavia, non risulta statisticamente significativa. (Fig.23 e 24)

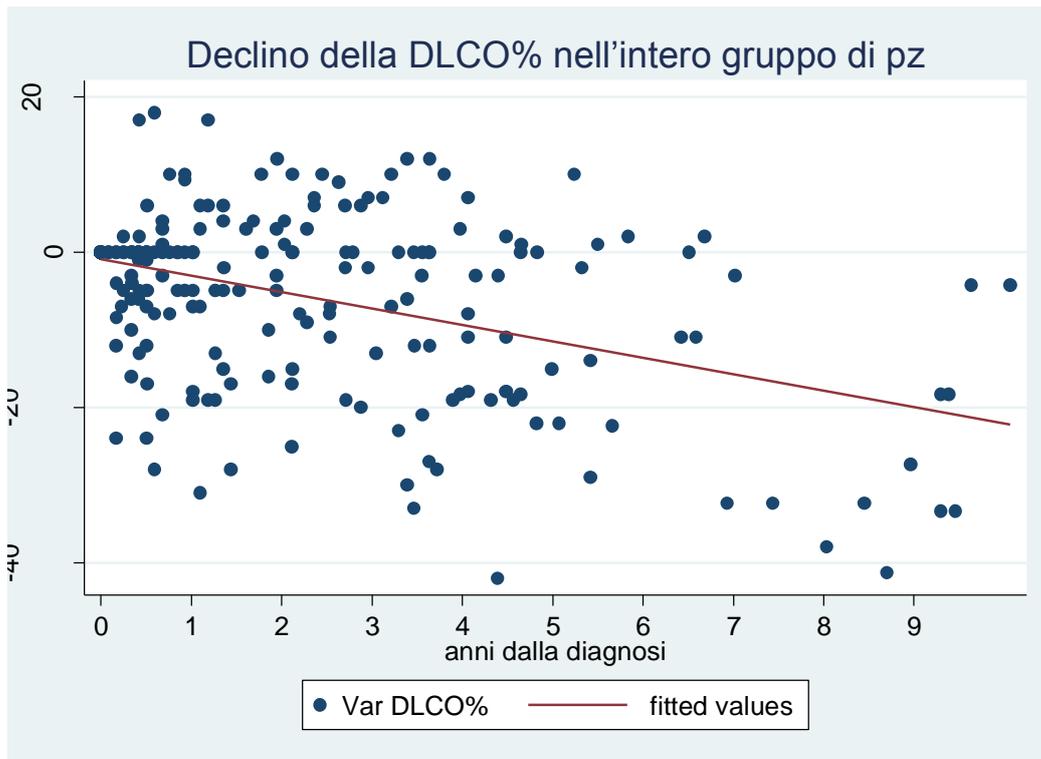


Fig.23 Declino nel tempo (anni) della DLCO% nell'intero gruppo di pazienti

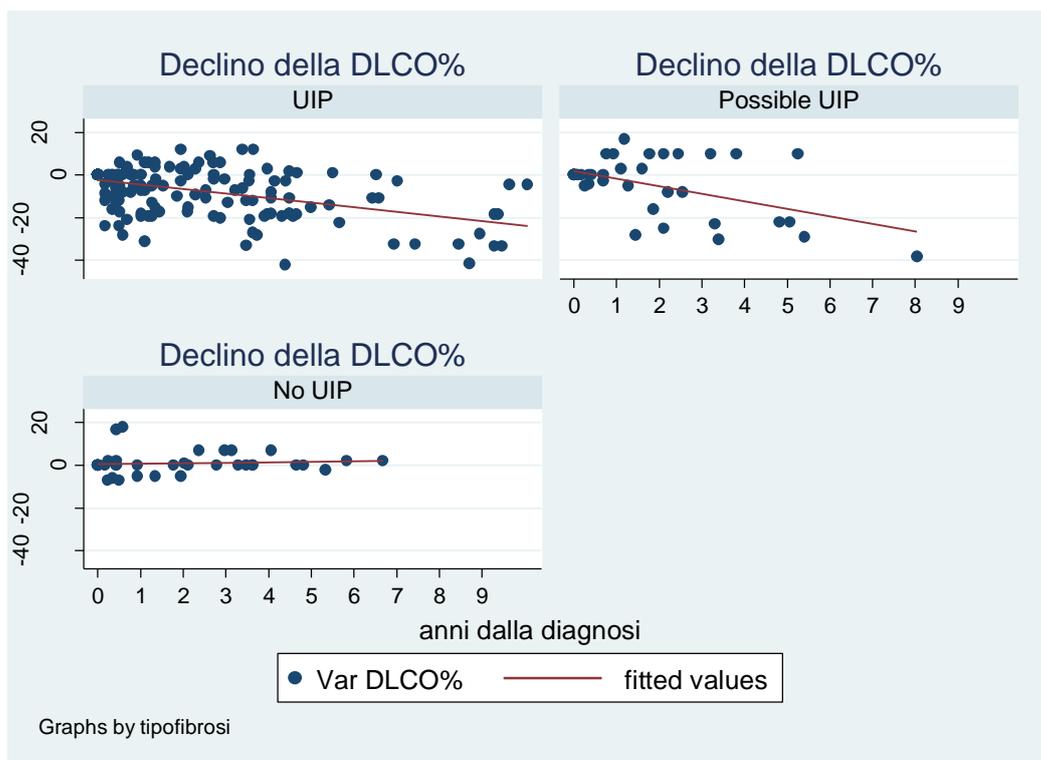


Fig 24 Declino nel tempo (anni) della DLCO% nel sottogruppo UIP, Possible UIP e non UIP

HRTC

La divisione dei 61 pazienti in base alle nuove linee guida ha portato a delineare tre sottogruppi:

Sottogruppo con Pattern UIP, Possible UIP e Non UIP (Tab 7)

Sottogruppo di appartenenza	Numero di soggetti	Percentuale del totale
UIP	40	65.6%
Possible UIP	11	18.0%
No UIP	10	16.4%
Totale	61	100%

Tab.7

Le caratteristiche basali dei 61 pazienti divisi nei tre sottogruppi sono elencate in tabella 8.

Caratteristiche TC						
Sottogruppo di appartenenza	Score fibrotico	Honeycombing	Ground glass	Reticolazioni	Numero di lobi interessato da bronchiectasie da trazione	Anomalie complessive
UIP	42.8%	23.9%	2.4%	18.9%	4.5	47.5%
Possible UIP	37.3%	5.5%	0.9%	31.8%	3.3	40.5%
No UIP	29.5%	8.5%	17%	21.0%	3.6	47.5%

Tab 8

SCORE FIBROTICO

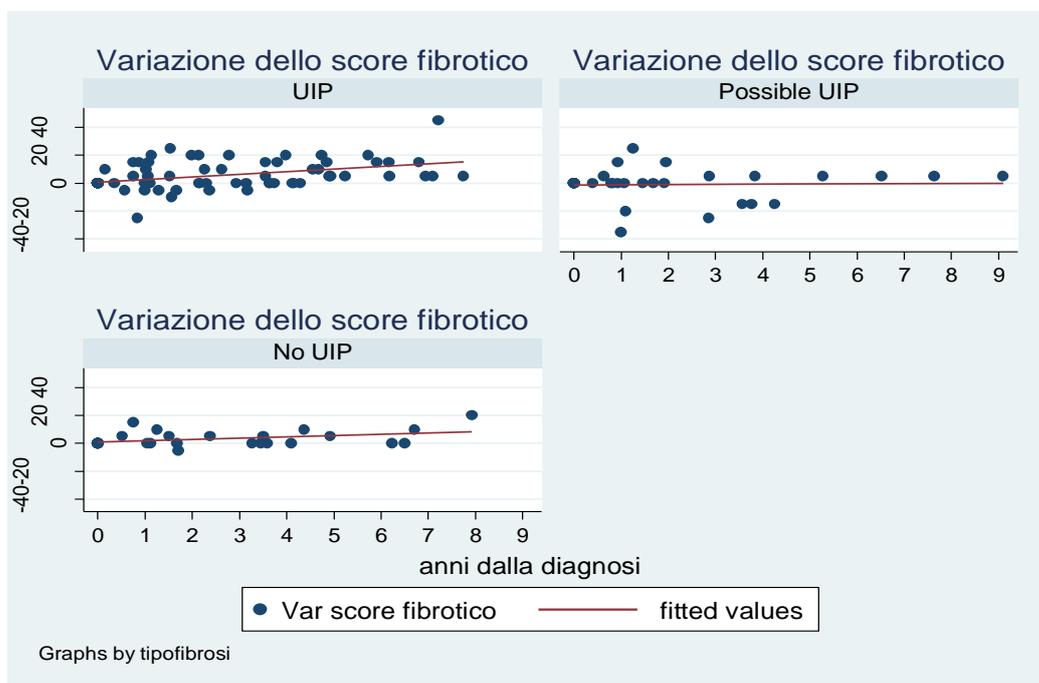


Fig25 Andamento nel tempo (anni) del punteggio dello score fibrotico nel sottogruppo UIP, Possible UIP e non UIP

L'analisi dei dati mostra un progressivo incremento del valore dello score fibrotico nel tempo nell'intero gruppo di pazienti ($b= 1.59; P<0.001$).

In particolare l'incremento dello score fibrotico è risultato statisticamente significativo nel sottogruppo di pazienti UIP ($b=2.25; P<0.001$) e nel sottogruppo di pazienti Non-UIP ($b=1.54; P<0.001$). (Fig 25)

HONEYCOMBING

Il punteggio dell' honeycombing mostra un incremento nel tempo statisticamente significativo nel sottogruppo UIP ($b= 3.07; P<0.001$) e nel sottogruppo Non-UIP ($b=2.22; P<0.001$). (Fig 26)

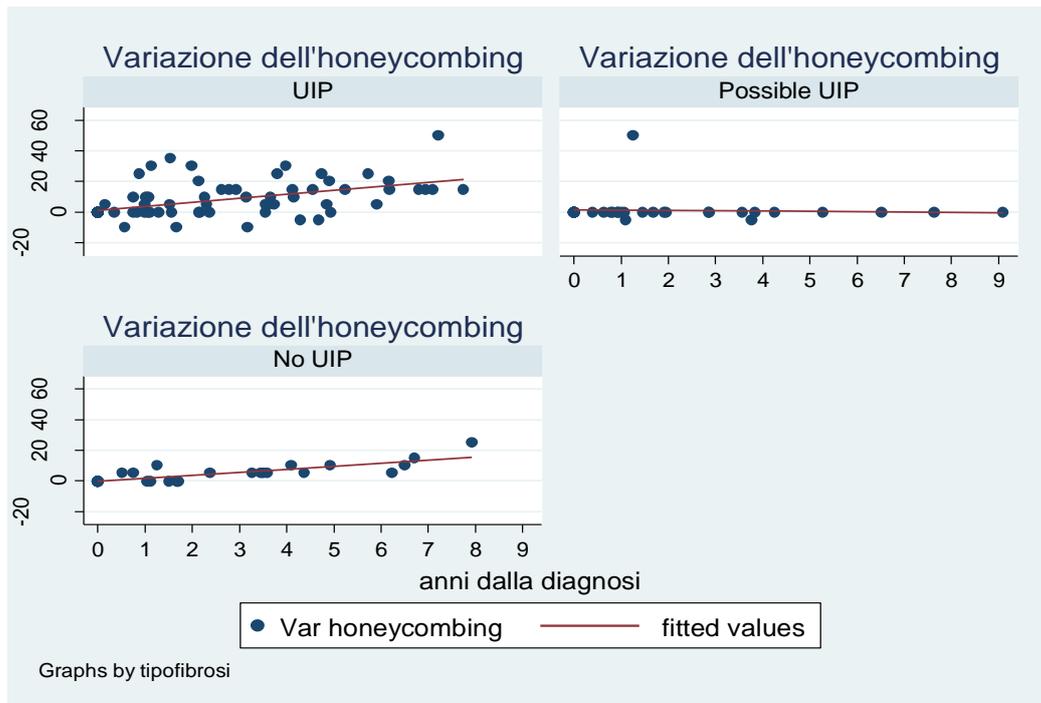


Fig 26 Andamento nel tempo (anni) del punteggio dell' honeycombing nel sottogruppo UIP, Possible UIP e non UIP

GROUND GLASS

La figura 27 mostra l'andamento del tempo del punteggio del ground glass presente nei volumi polmonari indagati tramite HRCT. La valutazione dell'intero gruppo di pazienti ha mostrato una riduzione nel tempo ($b=-0.41$; $P=0.05$). L'analisi dei valori del ground glass nei tre sottogruppi non ha, invece, evidenziato variazioni nel tempo statisticamente significative.

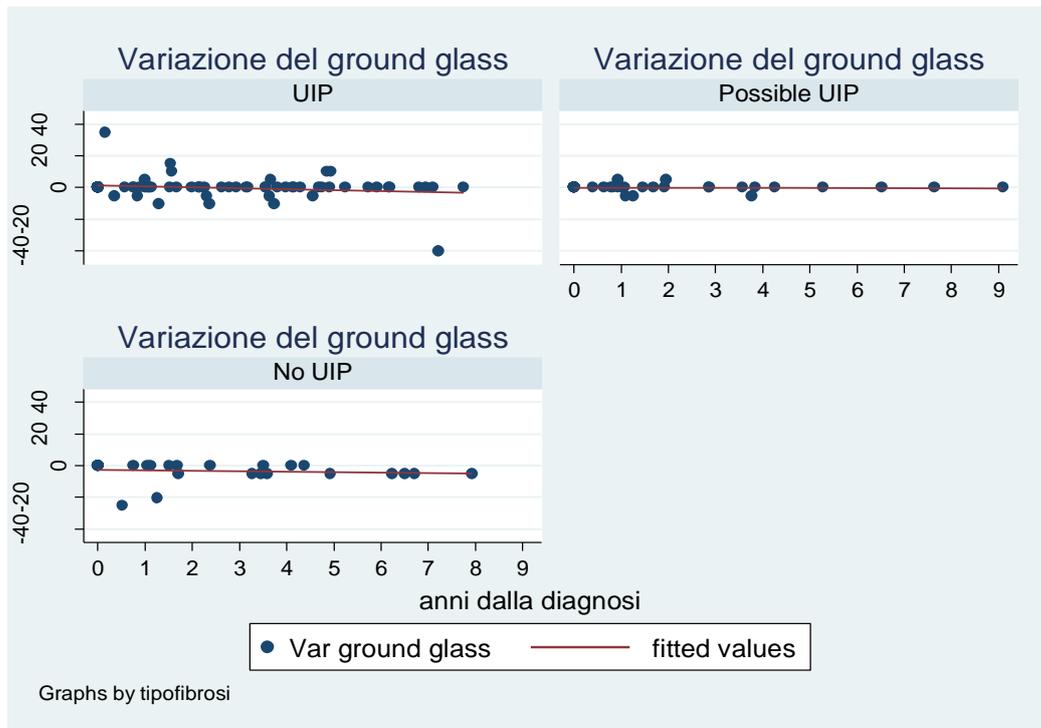


Fig. 27 Andamento nel tempo (anni) del punteggio del ground glass nel sottogruppo UIP, Possible UIP e non UIP

ANOMALIE COMPLESSIVE

Le anomalie complessive nel gruppo dei 61 pazienti risultavano incrementare significativamente nel tempo ($b=1.03$, $P=0.005$). L'analisi nei tre sottogruppi ha mostrato: un incremento nel tempo significativo nei pazienti assegnati al sottogruppo UIP ($b=1.81$; $P<0.001$); l'andamento nel tempo degli altri due sottogruppi non aveva rilevanza statistica. (Fig.28)

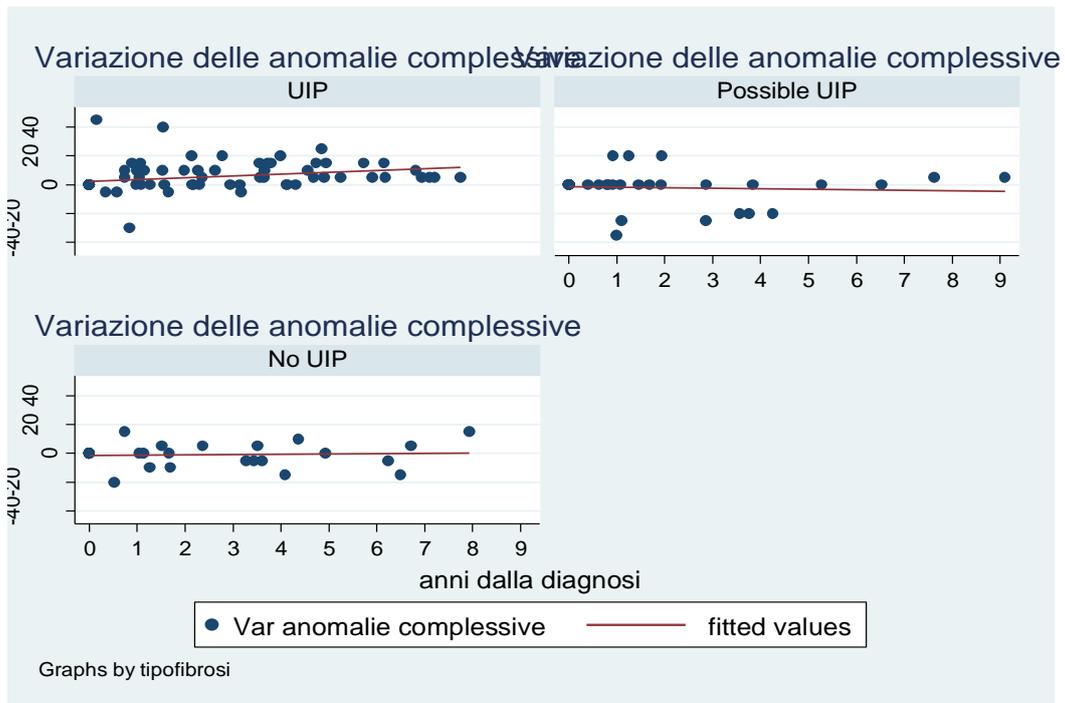


Fig.28 Andamento nel tempo (anni) del punteggio delle anomalie complessive nel sottogruppo UIP, Possible UIP e non UIP

RETICOLAZIONI

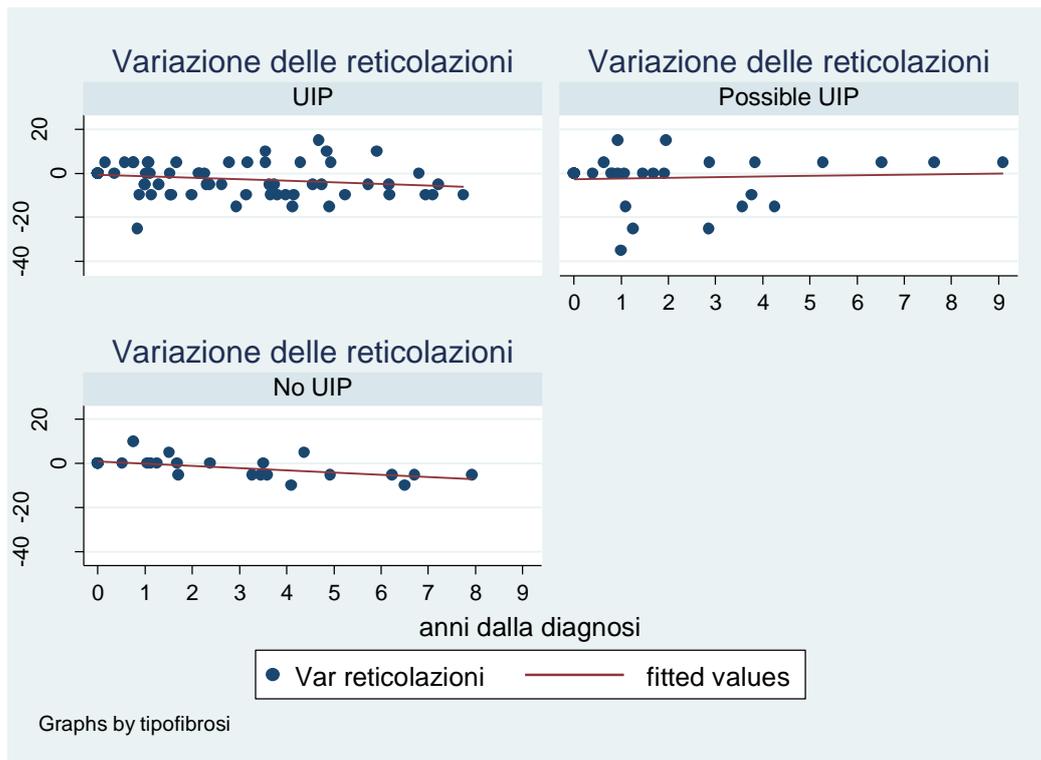


Fig.29 Andamento nel tempo (anni) del punteggio delle reticolazioni nel sottogruppo UIP, Possible UIP e non UIP

L'analisi dei dati TC basali del gruppo di pazienti osservati ha evidenziato un decremento progressivo delle reticolazioni nel tempo ($b = -0.66$; $P = 0.006$). Il sottogruppo UIP ha mostrato un decremento statisticamente significativo ($b = -0.78$; $P = 0.007$), come anche il sottogruppo Non- UIP ($b = -0.63$; $P = 0.021$) (Fig.29).

BRONCHIETASIE

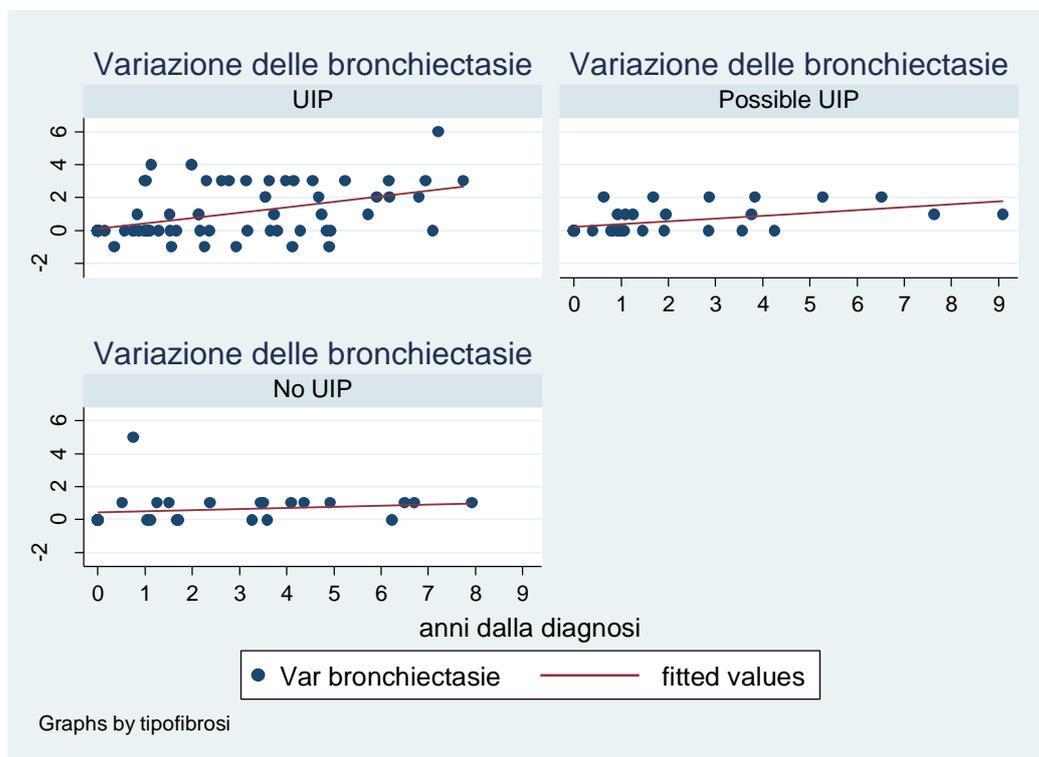


Fig.30 Andamento nel tempo (anni) del punteggio assegnato al numero di lobi interessati da bronchiectasie da trazione nel sottogruppo UIP, Possible UIP e non UIP

Nel sottogruppo UIP il numero di lobi interessati dalle bronchiectasie aumentava nel tempo ($b=0.34$; $P<0.001$), come anche nel sottogruppo Possible UIP ($b=0.14$; $P<0.001$) (Fig.30).

Sopravvivenza

I dati funzionali respiratori e HRCT basali sono stati valutati come possibili indicatori prognostici nei pazienti con diagnosi di UIP.

Stratificazione Della Sopravvivenza in base ai dati funzionali polmonari

L'analisi dei dati funzionali basali dei pazienti del gruppo UIP ha evidenziato:

- Non c'era differenza statisticamente significativa di sopravvivenza a cinque anni tra i pazienti che alla spirometria basale presentavano TLC% del predetto $>60\%$ e quelli che presentavano un valore inferiore. Il valore cut off di TLC% $\geq 60\%$ è stato scelto in maniera arbitraria tenendo, però, in considerazione il grado di restrizione al di sopra del quale, in genere, vengono arruolati i pazienti negli studi farmacologici.
- Non veniva identificata una sopravvivenza maggiore nei pazienti che alla spirometria basale avevano un valori di SVC% $\geq 60\%$. Il valore cut off (60% del pred.) è stato scelto in maniera arbitraria, come per il precedente, tenendo conto dei valori di restrizione per l'inclusione dei pazienti nella maggior parte degli studi farmacologici.
- La differenza della sopravvivenza a cinque anni non risultava statisticamente significativa nemmeno se i pazienti venivano selezionati in base al valore iniziale di FVC%.
- Non sono state evidenziate differenze significative di sopravvivenza nemmeno stratificando i pazienti per il valore iniziale di DLCO%. In questo caso il valore cut off (DLCO% $\geq 40\%$) è stato scelto con riferimento alle nuove linee guida ERS/ATS 2011 nelle quali viene identificato questo valore iniziale come identificato un maggiore rischio di mortalità per i pz con DLCO% basale inferiore al 40%. (5)

Stratificazione della Sopravvivenza in base ai dati dell' HRCT

L'analisi retrospettiva dei dati basali della TC del torace è stata effettuata in un primo momento per l'intero gruppo di 61 pazienti con lo scopo di valutare l'eventuale differenza di sopravvivenza dei pazienti in base ai valori TC basali e non in base al gruppo (UIP, Possible UIP o Non UIP) a cui erano stati assegnati.

I risultati hanno evidenziato:

- Differenza di sopravvivenza a cinque anni nei pazienti con score fibrotico alla TC basale inferiore a 40 verso il gruppo di pazienti con score fibrotico maggiore uguale a 40 a favore del primo sottogruppo (Fig.31). La differenza tra i due sottogruppi risultava statisticamente significativa (P=0.052).

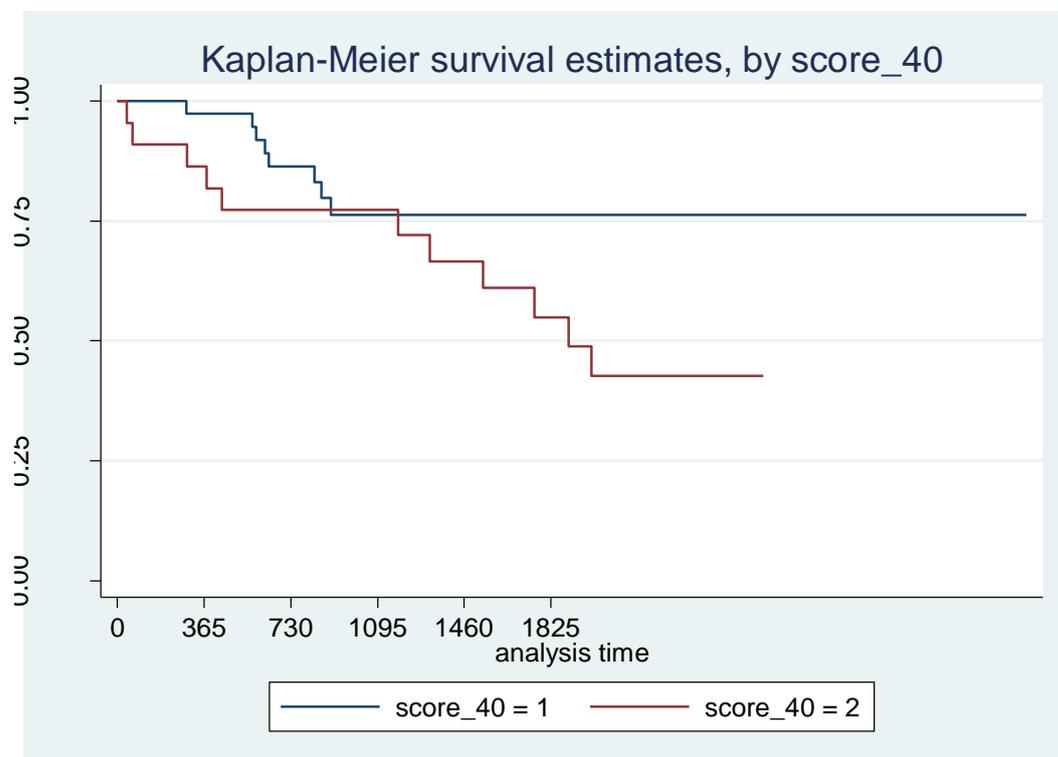


Fig. 31 Sopravvivenza (giorni) nei pazienti con score fibrotico basale inferiore a 40 (linea blu) e nei pazienti con score fibrotico basale maggiore di 40 (linea rossa)

- Una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con punteggio delle anomalie complessive maggiore uguale al 40% score fibrotico minore del 40% rispetto a chi aveva un valore maggiore o uguale ($P=0.01$) (fig 32).

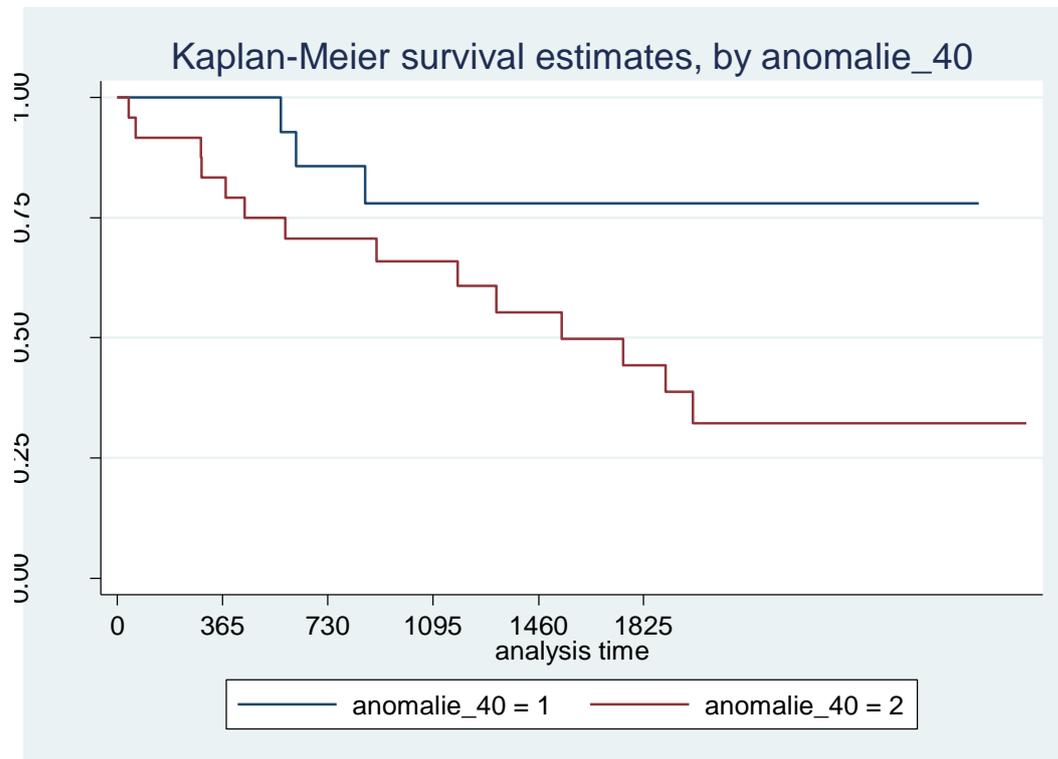


Fig.32 Sopravvivenza (giorni) nei pazienti con punteggio totale delle anomalie complessive all' HRCT basale inferiore a 40 (linea blu) e maggiore di 40 (linea rossa)

- La differenza di sopravvivenza a cinque anni diventava ancora più evidente ponendo 45 come valore di cut-off ($P=0.0089$) (Fig33)

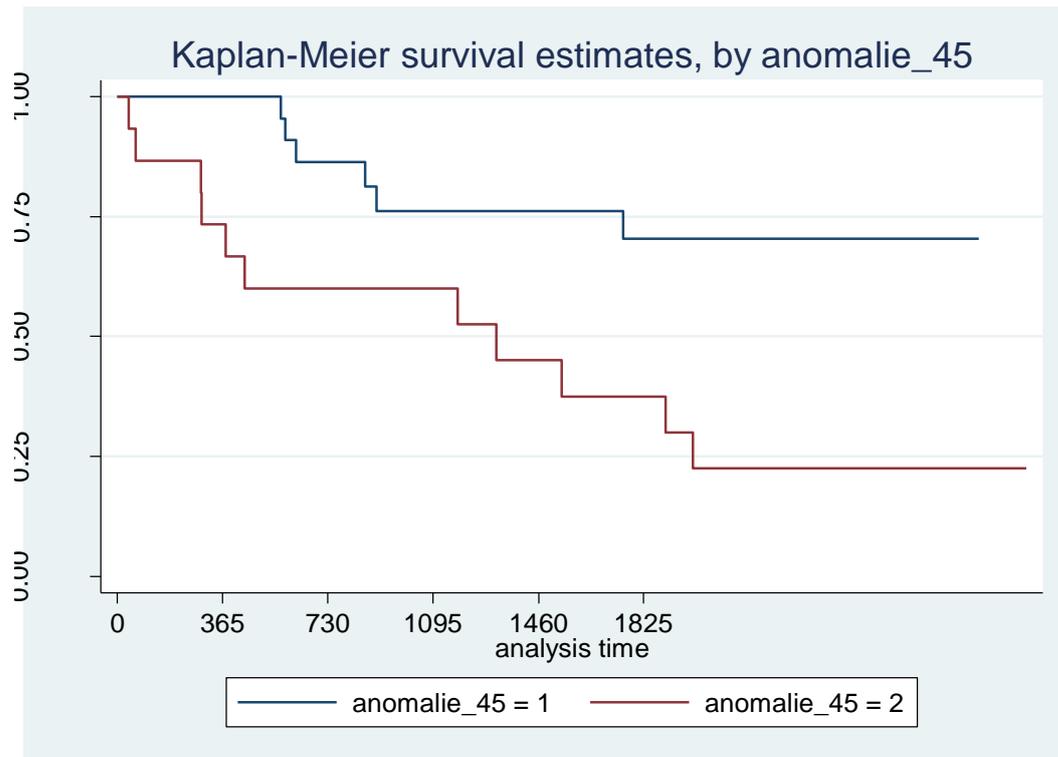


Fig 33 Sopravvivenza (giorni) nei pazienti con punteggio totale delle anomalie complessive all' HRCT basale inferiore a 45 (linea blu) e maggiore di 45 (linea rossa)

- Differenza statisticamente significativa ($P=0.048$) della sopravvivenza in base al numero di lobi interessati dalle bronchiectasie con sopravvivenza a cinque anni maggiore nei pazienti che alla TC basale presentavano un punteggio inferiore o uguale a 4 (fig 34.)

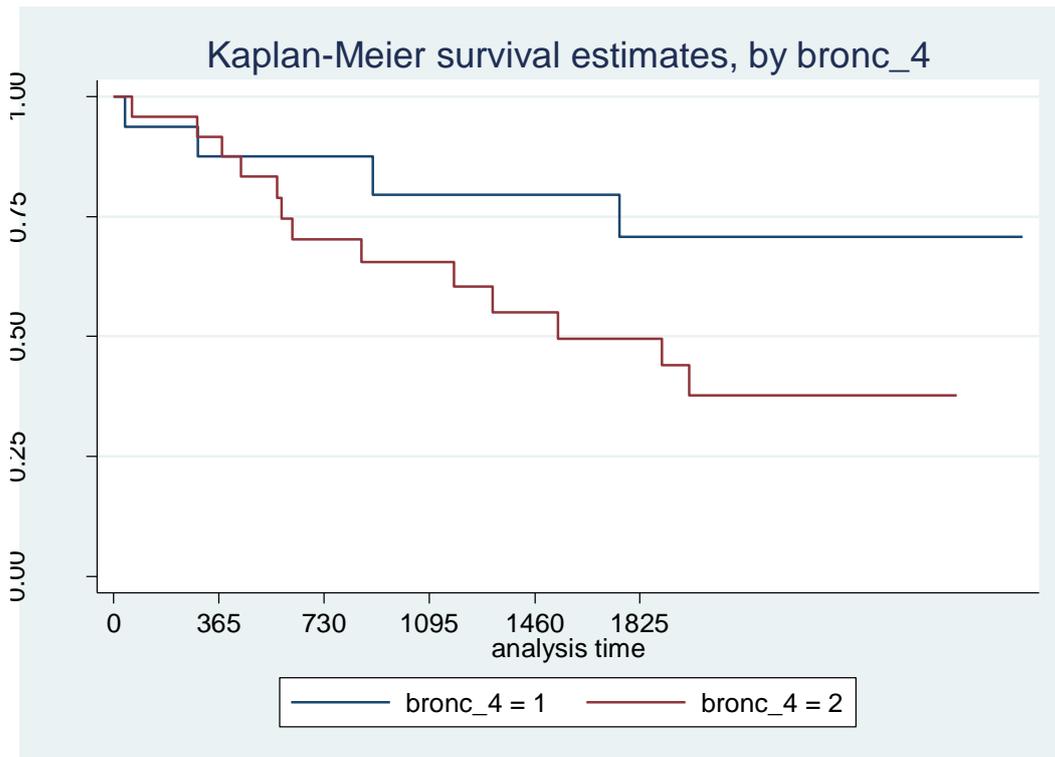


Fig.34 Sopravvivenza (giorni) nei pazienti con numero di lobi interessati da bronchiectasie all' HRCT basale inferiore a 4 (linea blu) e maggiore di 4 (linea rossa)

Successivamente è stata indirizzata l'attenzione solamente sul gruppo UIP andando a valutare la presenza di fattori predittivi di sopravvivenza.

In particolare:

- I pazienti che presentavano uno score fibrotico basale inferiore a 40 avevano una sopravvivenza maggiore rispetto agli altri pazienti ($p=0.0026$) (fig.35).

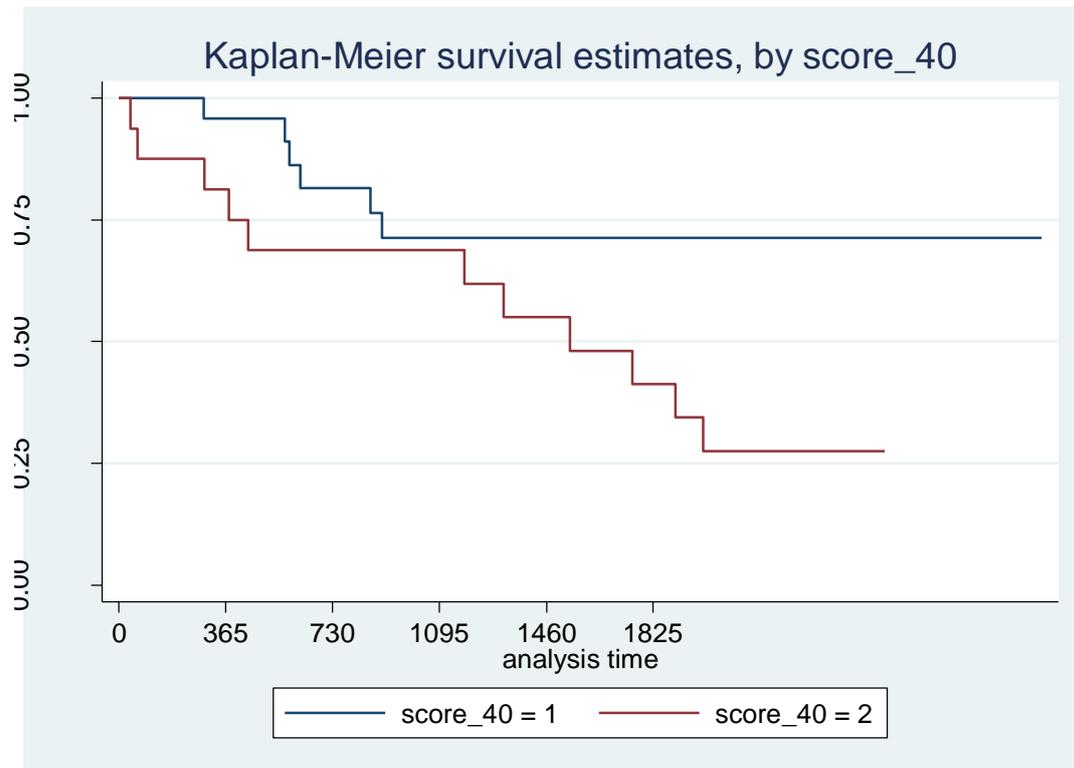


Fig.35 Sopravvivenza (giorni) nei pazienti UIP con score fibrotico all' HRCT basale inferiore a 40 (linea blu) e maggiore di 40 (linea rossa)

- La differenza di sopravvivenza a cinque anni era statisticamente significativa ($P=0.022$) nei pazienti con anomalie complessive alla TC basale inferiore a 40 e nei pazienti con alterazioni superiori o uguali a 40. (fig36)

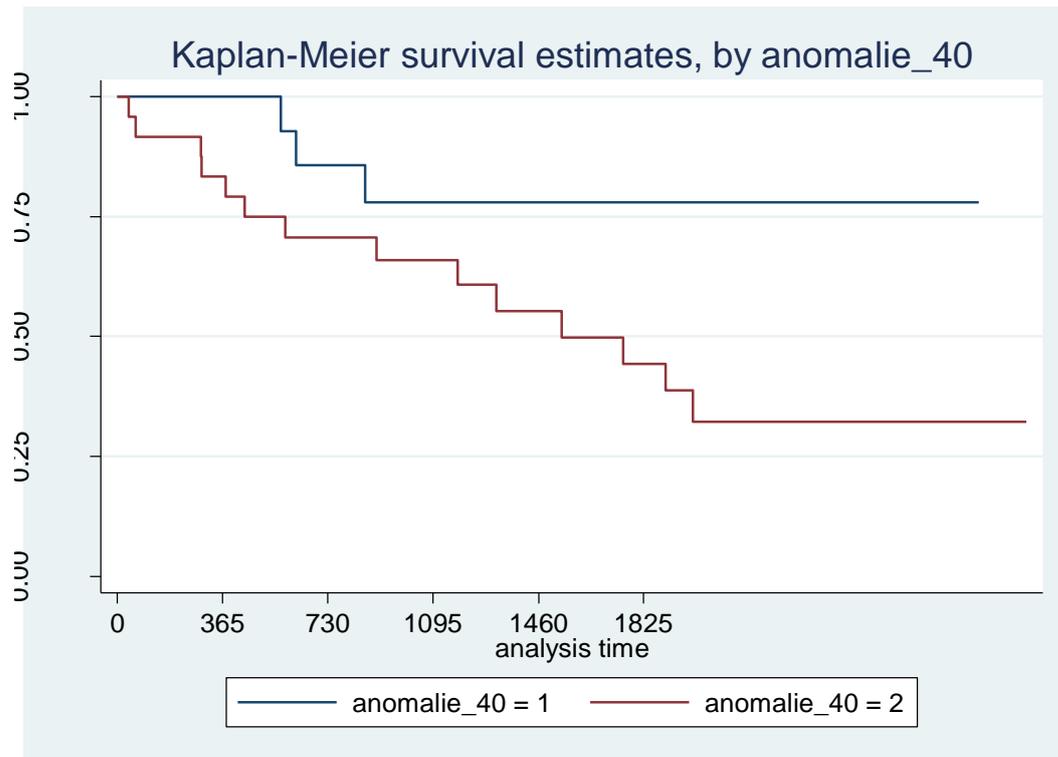


Fig 36 Sopravvivenza (giorni) nei pazienti UIP con punteggio delle anomalie complessive all' HRCT basale inferiore a 40 (linea blu) e maggiore di 40 (linea rossa).

- Risultava statisticamente significativa la differenza di sopravvivenza a cinque anni nei pazienti con un numero di lobi interessati da bronchiectasie da trazione maggiore uguale a 3 rispetto ai pazienti con l'interessamento di meno di tre lobi ($P=0.0159$). (Fig 37)

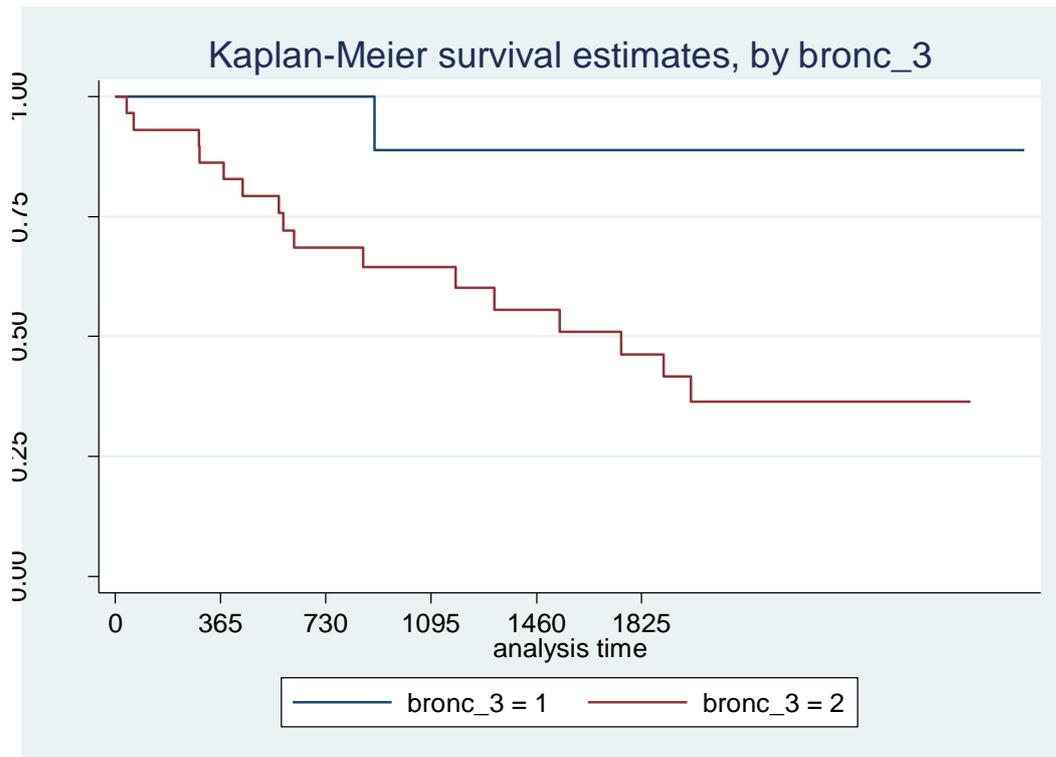


Fig.37 Sopravvivenza (giorni) nei pazienti UIP con numero di lobi interessati da bronchiectasie da trazione all' HRCT basale inferiore a 3 (linea blu) e maggiore di 3 (linea rossa).

Discussione

La fibrosi polmonare idiopatica è la più frequente delle patologie polmonari idiopatiche interstiziali. Le linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 (5) hanno confermato l'assenza di terapie mediche in grado di cambiare significativamente la prognosi e l'evoluzione della patologia. Per questo motivo nel documento 2011 viene sottolineata l'importanza di indirizzare i pazienti verso protocolli farmacologici sperimentali, quando disponibili, e al trapianto polmonare. Per questo motivo acquisisce sempre più importanza la valutazione dei fattori prognostici basali.

Nel nostro studio sono stati valutati 61 pazienti seguiti dalla Pneumologia Universitaria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

I pazienti sono stati valutati al momento della diagnosi e successivamente ogni sei mesi tramite le prove di funzione respiratoria come suggerito dalle linee guida 2001 (1) e del 2011(5), tuttavia non tutti i pazienti sono stati in grado di ripetere le prove di funzione respiratoria per l'aggravarsi delle condizioni cliniche. I valori funzionali spirometrici sono stati analizzati come predittori del rischio di mortalità con esito negativo nonostante siano stati analizzati i pazienti del gruppo UIP utilizzando come cut off diversi valori. I nostri dati, quindi, non risultano in accordo con i dati funzionali basali predittori di sopravvivenza delle linee guida 2011. I valori cut off valutati sono stati quelli che più frequentemente sono stati indicati come requisiti negli studi farmacologici e non farmacologici. I nostri risultati non concordano pertanto con quelli della letteratura in quanto il nostro campione ha una numerosità limitata rispetto a quella analizzata nelle linee guida basate su studi con metanalisi; inoltre alcuni pazienti erano in condizioni cliniche basali già avanzate tali da non permettere la valutazione funzionale respiratoria.

E' stato, invece, confermato la riduzione nel tempo statisticamente significativa dell' FVC%, dell' SVC% (28,29), della TLC% e della DLCO% anche se non sono risultati comunque predittori di mortalità.

La fibrobroncoscopia e il broncolavaggio alveolare sono stati eseguiti contestualmente alle valutazioni basali quando le informazioni in possesso non risultavano complete per formulare la diagnosi. I pazienti sottoposti a broncolavaggio alveolare sono solo il 56% del gruppo valutato in quanto i rimanenti pazienti hanno o rifiutato l'esame o erano in condizioni cliniche tali da non permettere l'esecuzione dell'esame. Quest'ultima condizione è dovuta al fatto che i pazienti vengono indirizzati all'ambulatorio pneumologico per l'interstiziopatie tardivamente dopo avere eseguito numerose indagini diagnostiche precedenti. Questo può essere spiegato dal fatto che i pazienti all'inizio sottostimano la sintomatologia respiratoria e che queste patologie sono in parte misconosciute e sottostimate.

Nel gruppo UIP il numero di linfociti medio è risultato il 4.7% in accordo con le linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 e con lo studio di Costabel (18). Il pattern cellulare prevalente è risultato neutrofilico come atteso (5). Nel nostro gruppo veniva rilevato un aumento dei valori percentuali di eosinofili questo non è in accordo con le linee guida infatti l'eosinofilia nel BAL è tipico di altri quadri interstiziali (polmonite eosinofila, S. Churg Strauss, polmonite da farmaci etc). Questo potrebbe essere spiegato con la possibile sovrainfezione fungina e/o batterica presente nei nostri pazienti oppure per il ridotto numero del campione analizzato.

I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: UIP, Possible UIP e Non UIP come suggerito dalle linee guida stesse. Le immagini HRCT basali sono state utilizzate anche per assegnare un punteggio percentuale all'estensione totale delle anomalie complessive, del ground glass, delle reticolazioni, dell' honeycombing e allo score fibrotico. I punteggi degli indici basali HRCT sono stati utilizzati per valutare la presenza di tassi di mortalità diversi all'interno del gruppo dei pazienti UIP.

Nel 2002 Flaherty e colleghi avevano eseguito uno studio (32) su 96 pazienti con diagnosi istologica di UIP o NSIP idiopatiche. Le immagini HRCT dei pazienti dello studio venivano rivalutate dai radiologi senza essere a conoscenza della diagnosi istologica e ogni paziente veniva assegnato,

in base alle caratteristiche HRCT, ad uno dei seguenti gruppi: UIP, probabile UIP, indeterminata, possibile NSIP o NSIP. Lo studio evidenziava una minore sopravvivenza nei pazienti con diagnosi istologica di UIP rispetto ai pazienti NSIP, mentre non evidenziava differenze di sopravvivenza nei pazienti inseriti nel gruppo HRCT di UIP e probabile UIP e nemmeno tra i pazienti del gruppo NSIP e probabile NSIP. Inoltre, dimostravano che i pazienti con diagnosi istopatologica ed HRCT di UIP avevano un tasso di mortalità maggiore rispetto ai pazienti con diagnosi istologica di UIP in assenza delle caratteristiche HRCT di UIP. Nel nostro studio non tutti i pazienti erano stati sottoposti a biopsia polmonare e, a differenza dello studio di Flaherty, i criteri HRCT utilizzati per la suddivisione dei pazienti sono quelli indicati dalle linee guida ATS/ERS del 2011.

Come nello studio di Shin del 2008 (34) le alterazioni apprezzabili alle immagini HRCT sono state quantificate dai colleghi radiologi ed è stata data particolare attenzione allo score fibrotico dato dalla somma del punteggio attribuito alla rappresentazione volumetrica delle reticolazioni e dell' honeycombing.

Gli indici HRCT sono stati utilizzati per valutare la presenza di diversi tassi di mortalità indipendentemente dal gruppo (UIP, Possible UIP e Non UIP) assegnato in base alla classificazione ATS/ERS/JRS/ALAT 2011. L'analisi ha evidenziato un incremento del tasso di mortalità nei pazienti con score fibrotico basale maggiore di 40, con anomalie complessive all' HRCT basale maggiore di 40 e con un numero di lobi interessati da bronchiectasie da trazione maggiore di 4.

I nostri dati hanno confermato i dati ottenuti da Shin sull'importanza dello score fibrotico come indice prognostico ed in particolare anche nel nostro gruppo di pazienti in esame il valore dell' honeycombing basale non risultava predittivo di mortalità nell'intero gruppo di pazienti, mentre risultava esserlo lo score fibrotico.

Anche quando abbiamo analizzato i pazienti attribuiti al sottogruppo UIP si è confermato il valore predittivo dello score fibrotico, ma non del valore di honeycombing a differenza dei precedenti

studi come in quello di Lynch e colleghi (71) e di Jeong et al (35). L'analisi dei dati ha evidenziato, anche per i pazienti del solo gruppo UIP, l'importanza dello score fibrotico e del numero di lobi interessati da bronchiectasie alla HRCT basale come indice prognostico. Questi risultati, in associazione alla dimostrazione che l' honeycombing risultava incrementare nel tempo nel gruppo UIP, potrebbero essere discordanti dagli studi presenti in letteratura sopra menzionati per il ridotto numero di pazienti esaminati e anche per la perdita di alcuni degli stessi pazienti al follow up.

Il riscontro di un incremento significativo nel tempo del honeycombing, dello score fibrotico nel tempo nel gruppo Non UIP è verosimilmente spiegato dalla varietà dei quadri clinici dei pazienti del gruppo non UIP.

Nel nostro studio non abbiamo preso in considerazione, nell'analisi dei fattori predittivi di mortalità, la terapia effettuata dai pazienti per la presenza di numerosi studi che dimostrano l'assenza di terapie efficaci nel variare la prognosi della patologia. Si segnala, tuttavia, che nessuno dei pazienti partecipanti allo studio stava eseguendo o aveva eseguito terapie sperimentali o pirfenidone. La maggior parte dei pazienti dello studio aveva comunque eseguito terapia secondo le precedenti linee guida ATS/ERS 2001 con steroide, immunosoppressore e Nacetylcisteina.

Il nostro studio ha verificato nei nostri pazienti che i criteri HRCT delle ultime linee guida ERS/ATS 2011 sono accurati nella stratificazione dei pazienti con fibrosi polmonare. Le alterazioni HRCT (score fibrotico, anomalie complessive e lobi interessati da bronchiectasie) erano predittive per la sopravvivenza.

Nel nostro gruppo di pazienti gli indici funzionali non sono risultati predittivi del rischio di mortalità questo come già spiegato è probabilmente dovuto alla ridotta numerosità del campione e dalla grado di gravità dei pazienti.

Questo lavoro è uno stimolo per continuare l'attività di studio, aumentando la numerosità del campione e favorire la collaborazione multidisciplinare tra varie figure mediche (pneumologo, radiologo e anatomopatologo) come consigliato dalle linee guida sia del 2001 che del 2011.

Bibliografia

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of The Idiopathic Interstitial Pneumonias. THIS JOINT STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), AND THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS , JUNE 2001 AND BY THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE , JUNE 2001.
2. M. Demedts, A.U. Wells, J.M. Anto', U. Costabelz, R. Hubbard, P. Cullinan, H. Slabbynck,A. Newman Taylor Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 32, 2s–16s.
3. M.J. Thomeer, U. Costabel, G. Rizzato, V. Polettiz, M. Demedts Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 32, 114s–118s
4. Tinelli C, De Silvestri A, Richeldi L, Oggioni T. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005; 22 Suppl 1:S4-8.
5. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan, Fernando J. Martinez, Juergen Behr, Kevin K. Brown, Thomas V. Colby, Jean-Francois Cordier, Kevin R. Flaherty, Joseph A. Lasky, David A. Lynch, Jay H. Ryu, Jeffrey J. Swigris, Athol U. Wells, Julio Ancochea, Demosthenes Bouros, Carlos Carvalho, Ulrich Costabel, Masahito Ebina, David M. Hansell, Takeshi Johkoh, Dong Soon Kim, Talmadge E. King, Jr., Yasuhiro Kondoh, Jeffrey Myers, Nestor L. Mu"ller, Andrew G. Nicholson, Luca Richeldi, Moise's Selman, Rosalind F. Dudden, Barbara S. Griss, Shandra L. Protzko, and Holger J.

Schunemann, on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis..

6. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, Sillery JK, Pope CE 2nd, Pellegrini CA High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136–142.
7. Gribbin J, Hubbard R, Smith C. Role of diabetes mellitus and gastroesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009;103:927–931.
8. Holland AE, Hill CJ, Glaspole I, Goh N, McDonald CF Predictors of benefit following pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Respir Med*. 2012; 106:429-35. Epub 2011 Dec 17.
9. White ES, Lazar MH, Thannickal VJ Pathogenetic mechanisms in usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis. *J Pathol*. 2003;201:343-54
10. Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, Lawson WE, Xie M, Vulto I, Phillips JA, Lansdorp PM, Greider CW, Loyd JE: Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007, 356:1317-1326
11. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, Xing C, Raghu G, Weissler JC, Rosenblatt RL, Shay JW, Garcia CK: Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104:7552-7557.
12. Chilosi M. V. Poletti e A. Rossi: The pathogenesis of COPD and IPF: distinct horns of the same devil? *Respiratory research* 2012, 13:3.
13. Lawson WE, Crossno PF, Polosukhin VV, Roldan J, Cheng DS, Lane KB, Blackwell TR, Xu C, Markin C, Ware LB, Miller GG, Loyd JE, Blackwell TS: Endoplasmic reticulum stress in alveolar epithelial cells is prominent in IPF: association with altered surfactant protein

- processing and herpesvirus infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008, 294:L1119-L1126
14. Chilosi M, Doglioni C, Murer B, Poletti V: Epithelial stem cell exhaustion in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010, 27:7-18.
 15. Korfei M, Ruppert C, Mahavadi P, Henneke I, Markart P, Koch M, Lang G, Fink L, Bohle RM, Seeger W, Weaver TE, Guenther A: Epithelial endoplasmic reticulum stress and apoptosis in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 178:838-846
 16. Lawson WE, Cheng DS, Degryse AL, Tanjore H, Polosukhin VV, Xu XC, Newcomb DC, Jones BR, Roldan J, Lane KB, Morrissey EE, Beers MF, Yull FE, Blackwell TS: Endoplasmic reticulum stress enhances fibrotic remodeling in the lungs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, 108:10562-10567
 17. Sisson TH, Mendez M, Choi K, Subbotina N, Courey A, Cunningham A, Dave A, Engelhardt JF, Liu X, White ES, Thannickal VJ, Moore BB, Christensen PJ, Simon RH: Targeted injury of type II alveolar epithelial cells induces pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181:254-263.
 18. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, Costabel U: Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 1;179:1043-7.
 19. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease Keith C. Meyer, Ganesh Raghu, Robert P. Baughman, Kevin K. Brown, Ulrich Costabel, Roland M. du Bois, Marjolein Drent, Patricia L. Haslam, Dong Soon Kim, Sonoko Nagai, Paola Rottoli, Cesare Saltini, Moisés Selman, Charlie Strange, and Brent Wood, on behalf of the American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease.

20. Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics*. 2007 ;27(3):595-615.
21. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch J, Hegele R, Waldron J, Colby T, Müller N, Lynch D, Galvin J, Gross B, Hogg J, Toews G, Helmers R, Cooper JA Jr, Baughman R, Strange C, Millard M Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:193-6.
22. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T Diagnosis: to biopsy or not to biopsy: assessing the role of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Fishbein MC. *Chest*. 2005;128(5 Suppl 1):520S-525S.
23. Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM, Dubois RM, Ladas G Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006;27:143–150.
24. Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM, Dubois RM, Landas G. Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1321–1327
25. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, du Bois RM Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy.. *Respir Med* 2006;100:1753–1759
26. A. U. Wells, S. R. Desai, M. B. Rubens et al., "Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 167, no. 7, pp. 962–969, 2003.

27. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;36:1067-72.
28. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:538–542.
29. Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* 2005;60:270–273
30. Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, Lynch DA Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology.* 2008;246:935-40.
31. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Urbanek S, Barnett SD Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Urbanek S, Barnett SD. *Chest.* 2007;131:657-63.
32. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Mumford JA, Murray S, Flint A, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003;58:143–148
33. Hiromitsu Sumikawa¹, Takeshi Johkoh^{1,2}, Thomas V. Colby³, Kazuya Ichikado⁴, Moritaka Suga⁴, Hiroyuki Taniguchi⁵, Yasuhiro Kondoh⁵, Takashi Ogura⁶, Hiroaki Arakawa⁷, Kiminori Fujimoto⁸, Atsuo Inoue¹, Naoki Mihara¹, Osamu Honda¹, Noriyuki Tomiyama¹, Hironobu Nakamura¹, and Nestor L. Müller Computed Tomography Findings in Pathological Usual Interstitial Pneumonia Relationship to Survival *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(4):433-9..

34. Shin KM, Lee KS, Chung MP, Han J, Bae YA, Kim TS, Chung MJ Prognostic determinants among clinical, thin-section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: tertiary hospital study. *Radiology*. 2008;249:328-37.
35. Jeong YJ, Lee KS, Müller NL, Chung MP, Chung MJ, Han J, Colby TV, Kim S Usual interstitial pneumonia and non-specific interstitial pneumonia: serial thin-section CT findings correlated with pulmonary function. *Korean J Radiol*. 2005;6:143-52
36. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, Kondoh Y, Ogura T, Arakawa H, Fujimoto K, Inoue A, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H, Müller NL Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:433-9.
37. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP III, Gross BH, Cascade PN, Spizarny DL, Flint A, Schork MA, Whyte RI, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1063–1072
38. Kevin R Flaherty, MDa, Galen B Toews, MDa, Joseph P Lynch III, MDa, Ella A Kazerooni, MDb, Barry H Gross, MDb, Robert L Strawderman IIIId (ScD), Kamala Hariharan, RNa, Andrew Flint, MDc, Fernando J Martinez, MDa Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *The American Journal of Medicine* Volume 110, Issue 4, 2001, Pages 278–282
39. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002880.
40. Pereira CAC, Malheiros T, Coletta EM, Ferreira RG, Rubin AS, Otta JS, Rocha NS. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis cytotoxic agents compared to corticosteroids. *Respir Med* 2006;100: 340–347.

41. Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, Schwarz MI, Curran-Everett D, King TE Jr, Brown KK
Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in
idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2004;125:2169-74
42. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, MacNee W, Thomeer M,
Wallaert B, Laurent F, et al.; IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic
pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229–2242.
43. Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ Prednisone, azathioprine, and N-
acetylcysteine for pulmonary fibrosis. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research
Network, *N Engl J Med*. 2012;366:1968-77.
44. Rolf Zesche, Elisabeth Hofbauer, Karin Wittmann, Ventzislav Petkov, and Lutz-Henning
Block A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose
prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis *N Engl J Med*. 1999;341:1264-9
45. Prof Talmadge E King Jr, MDa' Carlo Albera, MDb, Williamson Z Bradford, MDc, Prof Ulrich
Costabel, MDd, Phil Hormel, MSc, Lisa Lancaster, MDe, Prof Paul W Noble, MDF, Prof
Steven A Sahn, MDg, Javier Szwarcberg, MDc, Michiel Thomeer, MDh, Dominique Valeyre,
MDi, Prof Roland M du Bois, MDj, for the INSPIRE Study Group Effect of interferon gamma-
1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre,
randomised, placebo-controlled trial .*THE LANCET* Volume 374, Issue 9685, 2009, Pages
222–228
46. Jürgen Behr, Konrad Maier Antioxidative and Clinical Effects of High-dose N-Acetylcysteine
in Fibrosing Alveolitis Adjunctive Therapy to Maintenance Immunosuppression *Am J Respir
Crit Care Med* 1997;156:1897–1901

47. Piguet PF, Ribaux C, Karpuz V, Grau GE, Kapanci Y. Expression and localization of tumor necrosis factor-alpha and its mRNA in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1993;143:651-55
48. Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, Thomeer M, Utz JP, Khandker RK, McDermott L, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:948-955
49. Talmadge E. King, Jr., Jurgen Behr, Kevin K. Brown, Roland M. du Bois, Lisa Lancaster, Joao A. de Andrade, Gerd Stahler, Isabelle Leconte, Sebastien Roux, and Ganesh Raghu BUILD-1: A Randomized Placebo-controlled Trial of Bosentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:75-81.
50. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. 1999;159(4 Pt 1):1061-9
51. Sonoko Nagai, Kunio Hamada, Michio Shigematsu, Masayosi Taniyama, Shitotomo Yamauchi* and Takateru Izumi Open-label Compassionate Use One Year-treatment with Pirfenidone to Patients with Chronic Pulmonary Fibrosis *Internal Medicine* Vol. 41, No. 12.
52. Azuma A, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):1040-7.
53. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35:821-9.

54. David A. Zisman, M.D., Sansum Clinic, Santa Barbara, CA; Marvin Schwarz, M.D., National Jewish Health and the University of Colorado, Denver; Kevin J. Anstrom, Ph.D., Duke Clinical Research Institute, Durham, NC; Harold R. Collard, M.D., University of California, San Francisco; Kevin R. Flaherty, M.D., University of Michigan, Ann Arbor; and Gary W. Hunninghake, M.D., University of Iowa, Iowa City A Controlled Trial of Sildenafil in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis *N Engl J Med* 2010;363:620-8.
55. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR; Imatinib-IPF Study investigators. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:604–610
56. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, Sasaki H. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:1475–1482
57. Chaudhary NI, Roth GJ, Hilberg F, Müller-Quernheim J, Prasse A, Zissel G, Schnapp A, Park JE Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis. Park JE. *Eur Respir J*. 2007;29:976-85.
58. Luca Richeldi, M.D., Ph.D., Ulrich Costabel, M.D., Moises Selman, M.D., Dong Soon Kim, M.D., David M. Hansell, M.D., Andrew G. Nicholson, D.M., Kevin K. Brown, M.D., Kevin R. Flaherty, M.D., Paul W. Noble, M.D., Ganesh Raghu, M.D., Michèle Brun, M.Sc., Abhya Gupta, M.D., Nolwenn Juhel, M.Sc., Matthias Klüglich, M.D., and Roland M. du Bois, M.D. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis *N Engl J Med*. 2011;365:1079-87
59. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 531–537

60. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 103–108
61. Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, Whitford H, Westall G, Williams T, Snell G. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant Proc* 2009;41:289–291
62. Mason DP, Brizzio ME, Alster JM, McNeill AM, Murthy SC, Budev MM, Mehta AC, Minai OA, Pettersson GB, Blackstone EH. Source Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio 44195, USA. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1121-8.
63. Molina-Molina M, Badia JR, Marin-Arguedas A, Xaubet A, Santos MJ, Nicolas JM, Ferrer M, Torres A. Outcomes and clinical characteristics of patients with pulmonary fibrosis and respiratory failure admitted to an intensive care unit: a study of 20 cases. *Med Clin (Barc)* 2003;121:63–67.
64. . Mallick S Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir Med.* 2008;102:1355-9.
65. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008;63:549–554.
66. Holland A, Hill C Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD006322
67. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, Cayou C, Shariat C, Collard HR. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009;135:442–447

68. M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi and J. Wanger Standardisation of spirometry SERIES "ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING" Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi Number 2 in this Series
69. N. MacIntyre, R.O. Crapo, G. Viegi, D.C. Johnson, C.P.M. van der Grinten, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, P. Enright, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, R. McKay, M.R. Miller, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino and J. Wanger Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung SERIES "ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING" Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi Number 4 in this Series
70. J. Wanger, J.L. Clausen, A. Coates, O.F. Pedersen, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, R. Crapo, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, D. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, M.R. Miller, D. Navajas, R. Pellegrino and G. Viegi Standardisation of the measurement of lung volumes SERIES "ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING" Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi Number 3 in this Series
71. Lynch DA, David Godwin J, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:488–493.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare la dott.ssa Laura Tavanti e la dott.ssa Stella Cini per il prezioso, fondamentale e costante aiuto negli anni di specializzazione e nella stesura della tesi oltre alla continua disponibilità e gentilezza.

Un ringraziamento particolare al prof. Antonio Palla e alla dott.ssa Laura Carrozzì per l'opportunità che mi è stata data di accrescere la mia cultura e professionalità durante l'intero percorso di specializzazione.

Desidero ringraziare il dott. Alessandro Celi per avermi fatto comprendere l'importanza dell'approccio scientifico in medicina.

Ringrazio il dott. Ferruccio Aquilini per il fondamentale sostegno nell'elaborazione dei dati.

Ringrazio la dott.ssa Annalisa Fui per la preziosa collaborazione nella raccolta dei dati.

Ringrazio la dott.ssa Letizia Marconi per l'amicizia e il sostegno durante gli anni di specializzazione.

Ringrazio i miei colleghi ed amici: dott. Edoardo Airò, dott.ssa Manuela Latorre, dott.ssa Roberta Pancani, dott.ssa Liliana Villari, dott.ssa Stella Derlin, dott.ssa Elena Mariancini e la dott.ssa Barbara Conti fondamentali compagni di avventura in questi anni di specializzazione.

Desidero ringraziare con tutto il cuore la mia famiglia che mi ha sostenuto con immenso amore, affetto e pazienza in ogni momento di questo affascinante percorso di specializzazione.

