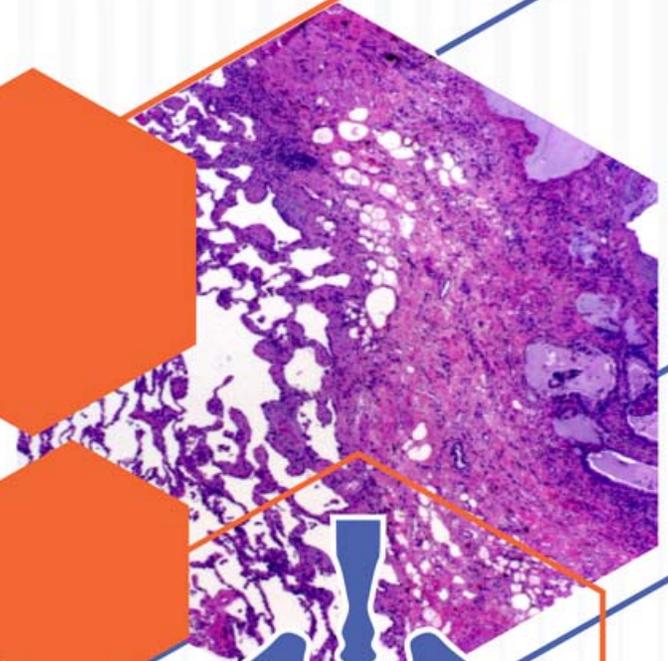




Diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica

Linee guida
ufficiali ATS/
ERS/JRS/ALAT
per la pratica
clinica



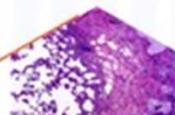
Definizione e manifestazione clinica

La fibrosi polmonare idiopatica (idiopathic pulmonary fibrosis - IPF) è una forma specifica di polmonite interstiziale fibrosante cronica, progressiva e di causa sconosciuta. Si verifica principalmente negli adulti più anziani, è limitata ai polmoni ed è definita dal pattern istopatologico e/o radiologico di polmonite interstiziale comune (usual interstitial pneumonia - UIP).

I sintomi e segni che dovrebbero far sospettare IPF includono:

- dispnea da sforzo cronica inspiegabile
- tosse secca cronica
- crepitii inspiratori bibasali e/o ippocratismo digitale
- assenza di sintomi o segni che suggeriscono una malattia multisistemica

L'incidenza di IPF aumenta con l'età avanzata, con una presentazione tipicamente rappresentata dall'insidiosa insorgenza di dispnea nel sesto e settimo decennio di vita. I pazienti con IPF di età inferiore ai 50 anni sono rari; in questi va sospettata una malattia del connettivo sottostante che potrebbe essere subclinica al momento della diagnosi dell'IPF o una IPF familiare. Il sesso maschile, la storia di fumo di sigaretta ed il reflusso gastroesofageo sono tra i fattori di rischio più comunemente associati ad IPF.



Metodologia delle linee guida

Le linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT sono state formulate offrendo raccomandazioni a seguito di domande selezionate in base alla loro importanza per la pratica clinica, come deciso dal pannello di esperti delle linee guida, dai consulenti esperti e da un rappresentante dei pazienti. Tutte le raccomandazioni sono state sostenute da una revisione sistematica della letteratura.

L'approccio GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) è stato utilizzato per valutare la qualità dell'evidenza e per formulare le raccomandazioni (*Tabella 1*).

Un accordo del 70% sulla direzione della raccomandazione (cioè a favore o contro) è stato richiesto per fare una raccomandazione; se tale accordo non è stato raggiunto, non è stata fatta alcuna raccomandazione.

"*Noi raccomandiamo*" indica che la raccomandazione è forte e "*noi suggeriamo*" indica che la raccomandazione è debole o condizionale (*Tabella 1*).

Il sommario delle raccomandazioni offerte dalle linee guida è presentato nelle *Appendici*.

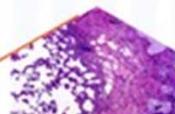


Tabella 1 - Implicazioni delle raccomandazioni GRADE forti e condizionali

	Raccomandazione FORTE ("Noi raccomandiamo...")	Raccomandazione CONDIZIONALE ("Noi suggeriamo...")
Per i pazienti	La stragrande maggioranza degli individui in questa situazione vorrebbe la linea d'azione raccomandata e solo una piccola minoranza non lo farebbe.	La maggior parte delle persone in questa situazione vorrebbe la linea d'azione suggerita, ma una minoranza considerevole no.
Per i clinici	La stragrande maggioranza degli individui dovrebbe ricevere la linea d'azione raccomandata. L'aderenza a questa raccomandazione secondo le linee guida potrebbe essere utilizzata come criterio di qualità o indicatore di prestazioni. Non è probabile che siano necessari aiuti decisionali formali per aiutare gli individui a prendere decisioni coerenti con i loro valori e preferenze.	Diverse scelte saranno appropriate per diversi pazienti, ed è necessario aiutare ogni paziente ad arrivare a una decisione di gestione coerente con i suoi valori e preferenze. Gli aiuti alle decisioni possono essere utili per aiutare le persone a prendere decisioni coerenti con i loro valori e preferenze. I medici dovrebbero aspettarsi di trascorrere più tempo con i pazienti quando lavorano per una decisione.
Per i responsabili politici	La raccomandazione può essere adattata come politica nella maggior parte delle situazioni, anche per l'uso come indicatori di prestazioni.	L'elaborazione delle politiche richiederà dibattiti sostanziali e il coinvolgimento di molte parti interessate. È inoltre più probabile che le politiche varino da regione a regione. Gli indicatori di performance dovrebbero concentrarsi sul fatto che si è svolta un'adeguata deliberazione sulle opzioni di gestione.

Ruolo della **TC ad alta risoluzione** nella diagnosi di IPF - il pattern Usual Interstitial Pneumonia (UIP)

L'approccio diagnostico all'IPF è altamente dipendente dalle immagini generate dalla TC del torace ad alta risoluzione (high resolution CT scan - HRCT) che utilizza una scansione volumetrica. Questa modalità ha essenzialmente sostituito la scansione TC sequenziale.

Le linee guida sostengono l'utilizzo di quattro categorie diagnostiche alla HRCT, che includono un "pattern UIP", un "pattern UIP probabile", un "pattern indeterminato" e "diagnosi alternativa" (*Tabella 2*).

UIP è il pattern radiologico distintivo dell'IPF (*Figura 1*):

- L'honeycombing è una caratteristica distintiva della UIP e deve essere presente per fare una diagnosi definitiva HRCT di UIP.
- Può essere visto con o senza bronchiectasie o bronchiolectasie da trazione periferiche.
- La distribuzione tipica della UIP è subpleurica con predominanza basale ed è solitamente simmetrica.
- Le opacità a vetro smerigliato possono essere presenti, ma non rappresentano una caratteristica dominante e sono di solito accompagnate da un pattern reticolare sovrapposto.

Le caratteristiche radiologiche principali del pattern UIP sono descritte nel dettaglio nel glossario (*Appendici*).

Una diagnosi radiologica di UIP alla HRCT predice una diagnosi patologica di UIP in una percentuale compresa tra il 90% e il 100%, per cui è ritenuta sufficiente per formulare una diagnosi di IPF nei casi con un quadro clinico tipico.

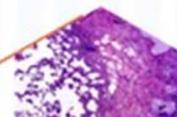


Tabella 2 - Pattern radiologici alla HRCT

UIP	UIP probabile	Indeterminata per UIP	Diagnosi alternativa
Predominanza subpleurica e basale; distribuzione è spesso eterogenea*	Predominanza subpleurica e basale; distribuzione è spesso eterogenea	Predominanza subpleurica e basale Tenue reticolazione; può avere lieve ground glass o distorsione (“pattern UIP precoce”)	Reperti suggestivi di un’altra diagnosi, inclusi: <ul style="list-style-type: none"> • Caratteristiche TC: <ul style="list-style-type: none"> - attenuazione a mosaico marcata - cisti - ground glass predominante - micronoduli profusi - noduli centrolobulari - noduli - consolidamenti • Distribuzione predominante: <ul style="list-style-type: none"> - peribroncovascolare - perilinfatica - campi polmonari superiori o medi • Altro: <ul style="list-style-type: none"> - placche pleuriche (considerare asbestosi) - esofago dilatato (considerare CTD) - erosioni clavicolari distali (considerare AR) - ingrandimento linfonodale estensivo - effusioni pleuriche, ispessimenti pleurici (considerare CTD/farmaci)
Honeycombing con o senza bronchiectasie o bronchiolectasie da trazione periferiche†	Pattern reticolare con bronchiectasie o bronchiolectasie da trazione periferiche Potrebbe avere una lieve GGO	Caratteristiche CT e/o distribuzione di fibrosi polmonare che non suggerisce alcuna eziologia specifica (“veramente indeterminato”)	

Definizione delle abbreviazioni: TC = tomografia computerizzata; CTD = malattie del connettivo; GGO = opacità ground-glass; AR = artrite reumatoide; UIP = polmonite interstiziale comune. * Varianti di distribuzione: occasionalmente diffusa, può essere asimmetrica. † Funzioni TC sovrapposte: lieve GGO, pattern reticolare, ossificazione polmonare.

Figura 1 - Pattern Usual Interstitial Pneumonia (UIP)

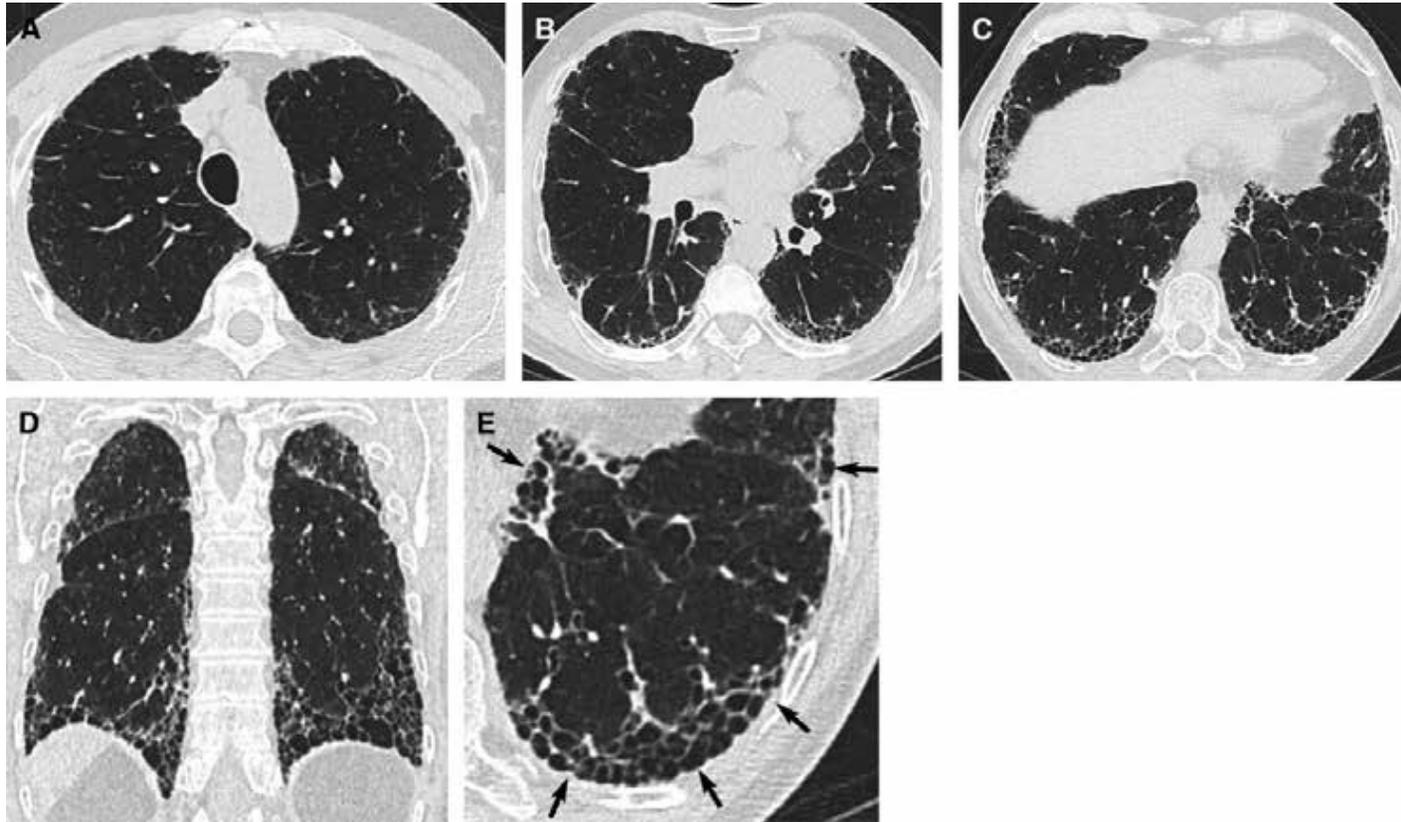


Figura 1 - Immagini di tomografia computerizzata ad alta risoluzione (TC) che dimostrano un pattern di UIP. (A-C) Sezioni TC trasversali (D) e ricostruzione coronale che illustra la presenza di honeycombing con predominanza subpleurica e basale. Si noti la presenza simultanea di tenue vetro smerigliato. (E) Vista ingrandita del lobo inferiore sinistro che mostra le caratteristiche tipiche dell'honeycombing, costituito da spazi aerei cistici raggruppati con pareti ben definite e diametri variabili, visti in strati singoli o multipli (frecce).

Pattern UIP probabile

Dal 2011, diversi studi hanno riportato che i pazienti selezionati con un pattern "possibile UIP" alla HRCT secondo le linee guida del 2011 hanno un'alta probabilità di avere UIP istopatologica, nonostante l'assenza di honeycombing radiologico. In particolare, un pattern HRCT di UIP possibile con bronchiectasie o bronchiolectasie da trazione periferiche nel corretto contesto clinico rappresenta probabilmente UIP istopatologica alla biopsia.

Pertanto, le anomalie reticolari subpleuriche a predominanza basale con bronchiectasie o bronchiolectasie da trazione periferiche devono essere considerate come "UIP probabile".

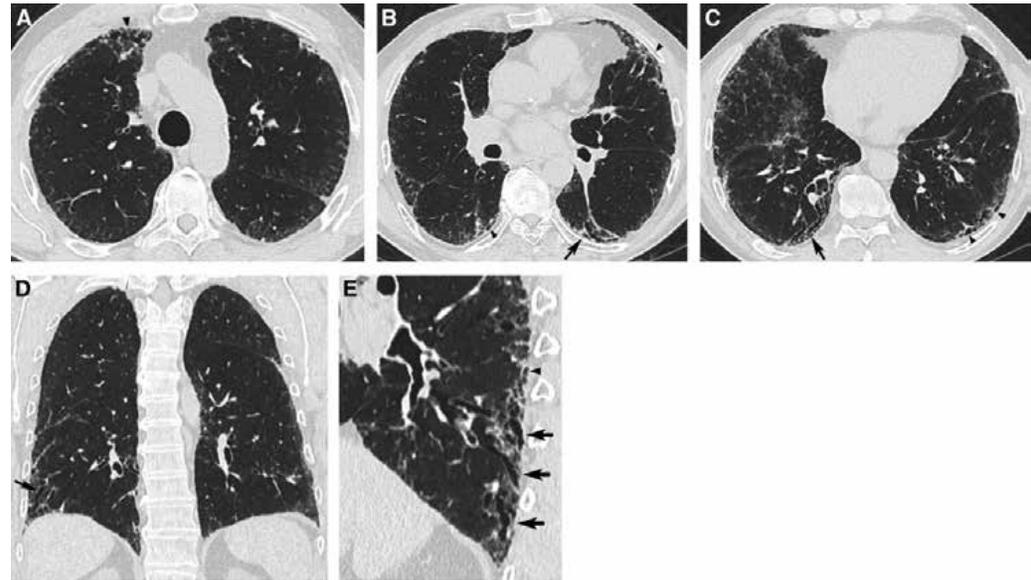


Figura 2 - Pattern di polmonite interstiziale comune (UIP) probabile. (A-C) Tomografia computerizzata trasversale (TC), (D) ricostruzione coronale di entrambi i polmoni, e (E) vista sagittale ingrandita del lobo inferiore destro che illustra la presenza di un pattern reticolare con bronchiolectasie periferiche a predominanza subpleurica e basale. A seconda del loro orientamento rispetto al piano della sezione CT, le bronchiolectasie da trazione periferiche appaiono come strutture tubolari (frecce) o cistiche (frecce). Si noti la presenza simultanea di opacità lievi a vetro smerigliato nelle aeree subpleuriche di entrambi i polmoni e l'assenza di honeycombing. UIP è stato confermato all'istologia.

Pattern indeterminato per UIP

La categoria "pattern indeterminato" deve essere assegnata quando HRCT dimostra caratteristiche di fibrosi, ma non soddisfa UIP o criteri di UIP probabile e non suggerisce esplicitamente una diagnosi alternativa (*Figura 3*).

Questa categoria include un sottoinsieme di pazienti con opacità a vetro smerigliato o reticolazione subpleurica molto limitate senza evidenti caratteristiche CT di fibrosi, per i quali vi è il sospetto che sia presente una UIP precoce o UIP probabile (*Figura 4*).

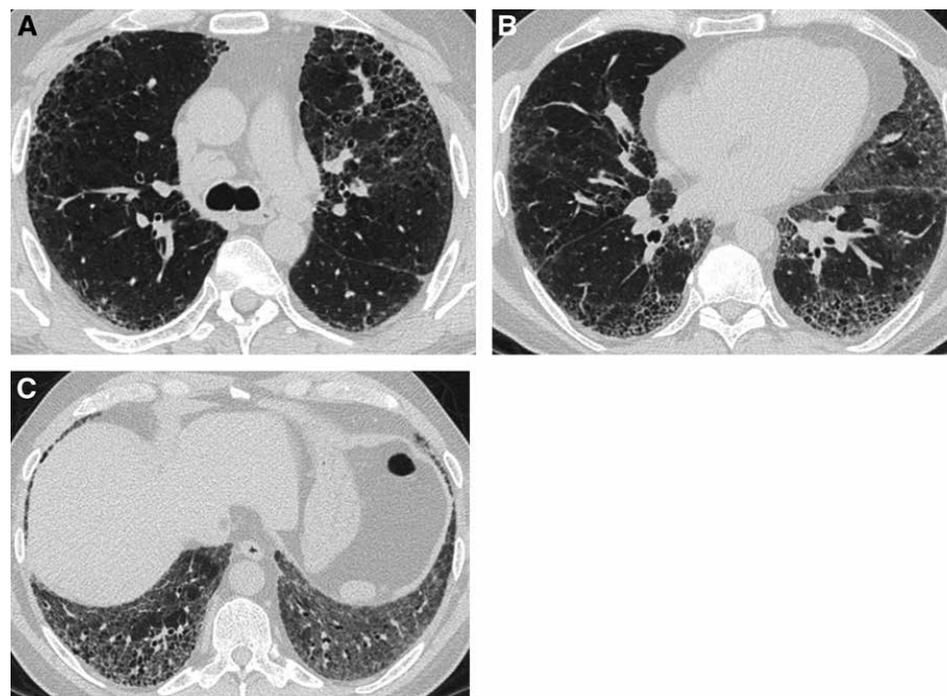


Figura 3 - Pattern indeterminato. (A–C) Sezioni di tomografia computerizzata trasversali che mostrano un'ampia infiltrazione polmonare che combina honeycombing, opacità a vetro smerigliato da lievi a marcate, una distribuzione asimmetrica tra i due polmoni e nessuna predominanza subpleurica.

Figura 4 - Pattern indeterminato per UIP - UIP precoce

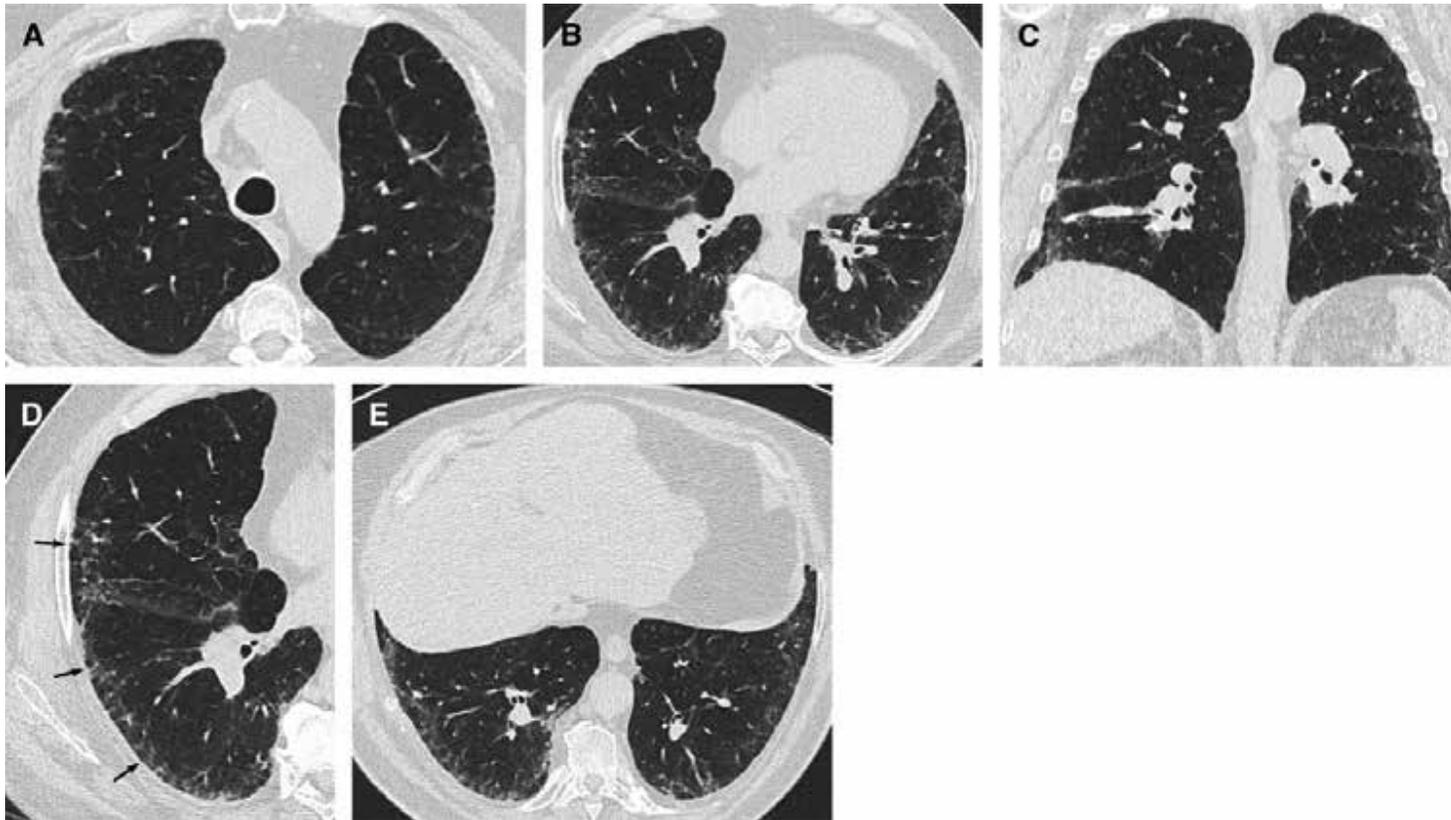


Figura 4 - Pattern indeterminato (pattern di UIP precoce). (A e B) Sezione di tomografia computerizzata trasversali (TC), (C) ricostruzione coronale di entrambi i polmoni, e (D) vista ingrandita del polmone destro in posizione supina che mostra le opacità a vetro smerigliato e la tenue reticolazione nelle aree subpleuriche (freccie) con una predominanza basale. (E) Sezione trasversale della TC delle zone polmonari inferiori in posizione prona che mostra la persistenza dell'infiltrazione polmonare in aree non dipendenti, escludendo così le anomalie gravitazionali. UIP è stato dimostrato all'istologia.

Pattern indicativo di diagnosi alternativa

In alcuni casi di malattia polmonare fibrotica c'è il sospetto clinico di IPF, ma il pattern HRCT suggerisce una diagnosi alternativa.

Esempi includono la fibrosi broncocentrica nei lobi superiori o l'abbondante attenuazione a mosaico che suggerisce una polmonite da ipersensibilità, la retrazione fibrotica posteriore ilare nella sarcoidosi, o un'estesa opacificazione a vetro smerigliato con risparmio subpleurico nella polmonite interstiziale fibrotica non specifica (non-specific interstitial pneumonia - NSIP).

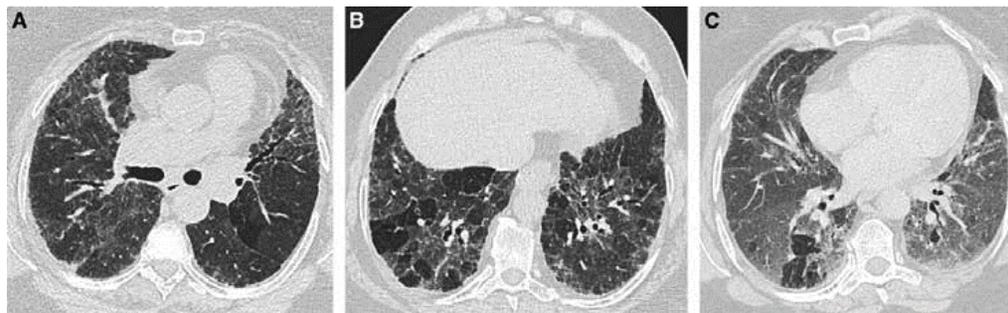


Figura 5 - Pattern di tomografia computerizzata (TC) che indica una diagnosi alternativa per la fibrosi polmonare. (A e B) Sezioni di TC trasversali ottenute con profonda inspirazione mostrando l'infiltrazione polmonare diffusa, che risparmia alcuni lobuli polmonari secondari nelle basi polmonari. (C) Sezione trasversale della TC ottenuta in espirazione confermando l'intrappolamento aereo lobulare, tutti i reperti sono altamente suggestivi di polmonite da ipersensibilità cronica.

Esacerbazione acuta di IPF

I pazienti con un'esacerbazione acuta di IPF hanno opacità bilaterali con o senza consolidamento su uno sfondo di fibrosi polmonare (*Figura 6*).

In assenza di un precedente studio HRCT, le opacità a vetro smerigliato e/o il consolidamento bilaterali su uno sfondo di un pattern UIP sono altamente suggestivi di un'esacerbazione acuta e possono essere utilizzati per confermare una diagnosi di IPF sottostante nel contesto clinico appropriato.

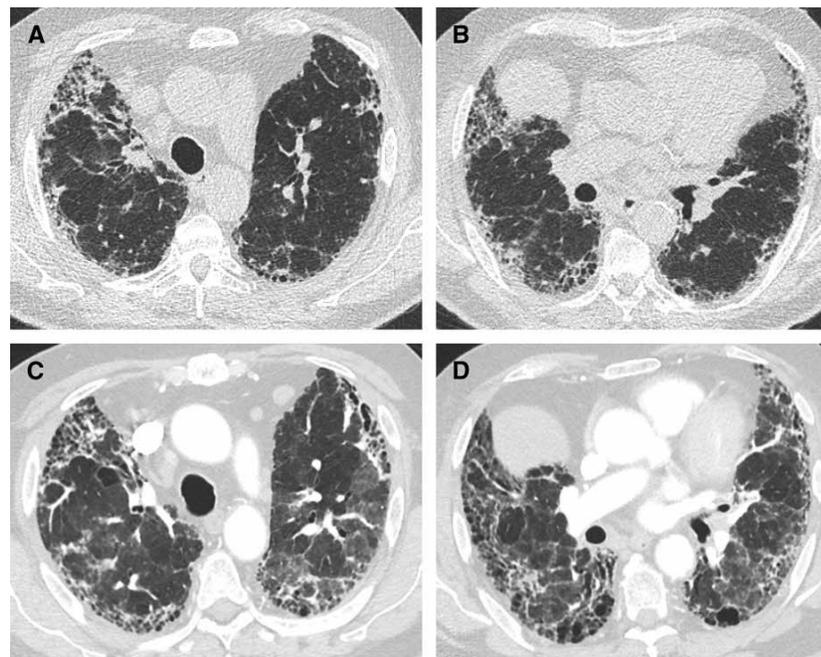


Figura 6 - Esacerbazione acuta di fibrosi polmonare idiopatica. (A e B) Sezioni di tomografia computerizzata trasversali ottenute nelle zone polmonari superiori e medie e (C e D) durante l'esacerbazione acuta che mostrano nuove opacità bilaterali a vetro smerigliato in entrambi i polmoni su un pattern di fondo di polmonite interstiziale comune.

Ruolo della **biopsia polmonare chirurgica** nella diagnosi di IPF

La biopsia polmonare chirurgica (surgical lung biopsy - SLB) rimane nelle linee guida del 2018 un esame fondamentale, in casi selezionati, per la conferma istologica del pattern UIP e di conseguenza per la diagnosi di IPF.

La chirurgia toracoscopica video-assistita è l'approccio preferito alla SLB per i pazienti che possono tollerare la ventilazione a singolo polmone, piuttosto che la toracotomia aperta. Le biopsie multiple dovrebbero essere ottenute da due a tre lobi, perché i pattern istologici sui campioni SLB ottenuti da segmenti diversi possono essere discordanti.

Nei pazienti con grave compromissione fisiologica o comorbidità sostanziali, i rischi della biopsia polmonare chirurgica possono pesare più dei benefici di stabilire una diagnosi sicura di IPF; pertanto, la decisione finale relativa al perseguimento o meno di una biopsia deve essere adattata alla situazione clinica del singolo paziente.

Le linee guida consigliano di classificare i reperti istopatologici delle biopsie in "UIP", "UIP probabile", "indeterminato per UIP" e "diagnosi alternativa" (*Tabella 3*).

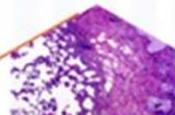


Tabella 3 - Pattern istologici di UIP

UIP	UIP probabile	Indeterminato per UIP	Diagnosi alternativa
Fibrosi densa con distorsione architettonica (cicatrizzazione destrutturante e/o honeycombing)	Alcune caratteristiche istologiche della colonna 1 sono presenti, ma in misura tale da precludere una diagnosi definita di UIP/IPF	Fibrosi con o senza distorsione architettonica, con caratteristiche che depongono sia per un pattern diverso da UIP che per un pattern di UIP secondario a un'altra causa*	Caratteristiche di altri modelli istologici di IIP (ad esempio, assenza di foci fibroblastici o ampia fibrosi) in tutte le biopsie
Fibrosi prevalentemente subpleurica e/o parasettale	E		Risultati istologici indicativi di altre patologie (ad esempio, polmonite da ipersensibilità, istiocitosi delle cellule di Langerhans, sarcoidosi, LAM)
Coinvolgimento disomogeneo del parenchima polmonare da fibrosi	O	Alcune caratteristiche istologiche della colonna 1, ma con altre caratteristiche suggestive di una diagnosi alternativa†	
Foci fibroblastici			
Assenza di caratteristiche suggestive di diagnosi alternativa			

Abbreviazioni: IIP = polmonite interstiziale idiopatica; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; LAM = linfangioleiomiomatosi; UIP = polmonite interstiziale comune.

* Granulomi, membrane ialine (diverse da quelle associate ad esacerbazione acuta di IPF, che può essere la manifestazione di presentazione in alcuni pazienti), cambiamenti prevalentemente delle vie aeree, aree di infiammazione interstiziale prive di fibrosi associata, pleurite fibrosa cronica, polmonite organizzativa. Tali caratteristiche potrebbero non essere evidenti o facilmente visibili all'occhio non addestrato e spesso devono essere ricercate in modo specifico.

† Caratteristiche che dovrebbero sollevare dubbi circa la probabilità di una diagnosi alternativa includono la presenza di infiltrato infiammatorio cellulare lontano da aree di honeycombing, iperplasia linfoide prominente compresi i centri germinali secondari e una distinta distribuzione bronchiolocentrica che potrebbe includere un'estesa metaplasia peribronchiolare.

Pattern istologico di UIP

Il segno distintivo istopatologico della UIP è la presenza di fibrosi densa a chiazze che 1) sta causando il rimodellamento dell'architettura polmonare, 2) spesso si traduce in alterazioni a nido d'ape, e 3) si alterna ad aree di parenchima meno colpite (*Figura 7*). Queste alterazioni istopatologiche in genere influenzano più gravemente il parenchima subpleurico e parasettale.

Le zone fibrotiche sono composte principalmente da collagene denso, anche se sparsi foci convessi subepiteliali di fibroblasti proliferanti e miofibroblasti (i cosiddetti foci fibroblastici) sono un reperto consistente.

Il nido d'ape microscopico è caratterizzato da spazi d'aria cistici fibrotici che sono spesso foderati da epitelio bronchiolare e riempiti con muco e cellule infiammatorie. La metaplasia muscolare liscia nell'interstizio è comunemente osservata nelle aree di fibrosi e a nido d'ape.

Una diagnosi patologica definitiva del pattern UIP può essere effettuata quando sono presenti tutte le caratteristiche di cui sopra, in particolare quando è presente il nido d'ape. Tuttavia, anche in assenza di nido d'ape, una diagnosi definita di un pattern UIP può ancora essere fatta se tutte le altre caratteristiche tipiche sono presenti.

Figura 7 - Pattern istologico di UIP

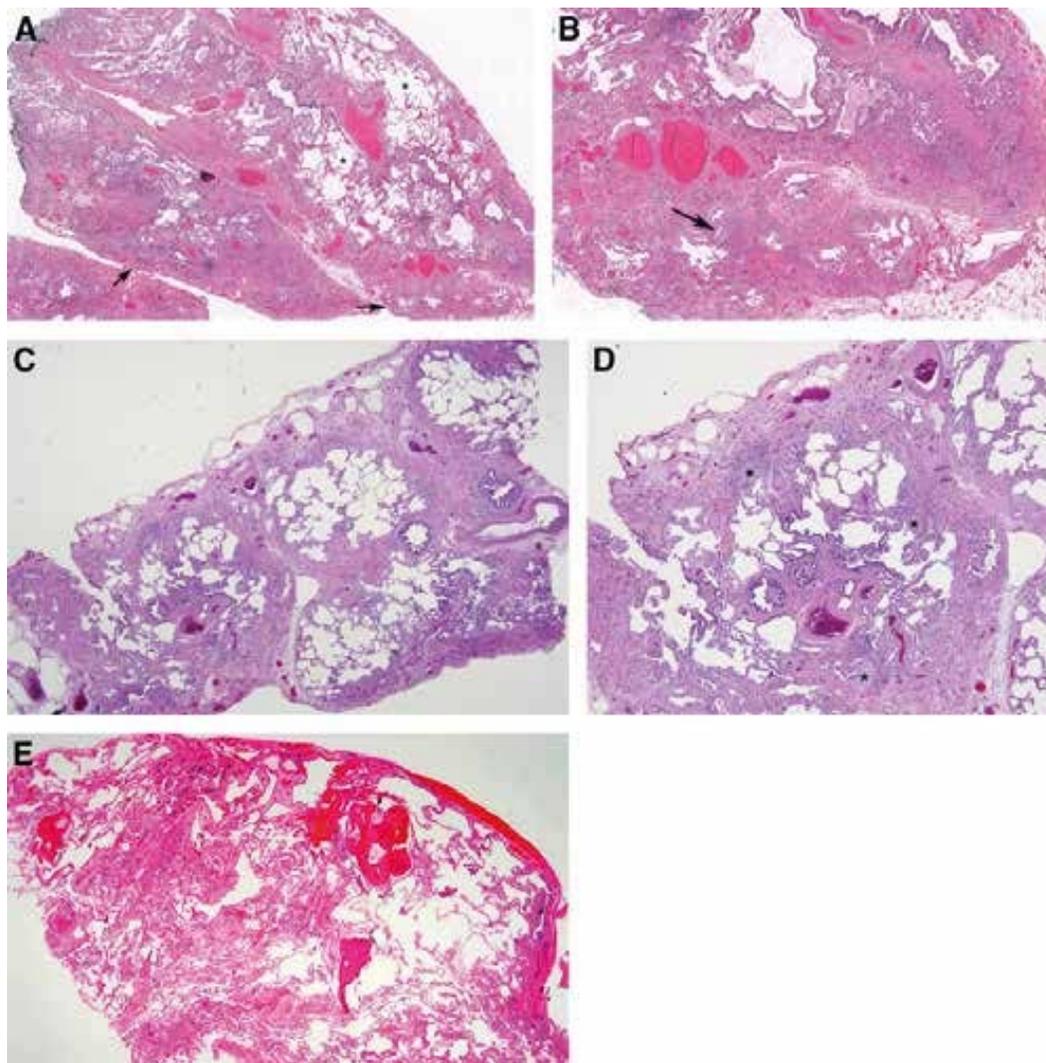


Figura 7 - Dimostrazione istopatologica di polmonite interstiziale comune (UIP). (A) Fotomicrografia a basso ingrandimento che mostra il classico pattern UIP/fibrosi polmonare idiopatica (IPF) caratterizzato da fibrosi densa con predilezione per il parenchima subpleurico e parasettale con associata distorsione architettonica sotto forma di alterazioni microscopiche a nido d'ape (freccia) giustapposto a parenchima polmonare relativamente inalterato (*). La pleura viscerale è visibile nella parte superiore della figura. (B) Fotomicrografia ad elevato ingrandimento che mostra cicatrici subpleuriche ed alterazioni a nido d'ape con foci fibroblastici associati (freccia). (C) Fotomicrografia a basso ingrandimento che mostra il pattern UIP probabile/IPF caratterizzato da fibrosi a mosaico prevalentemente subpleurica e parasettale, che appare meno sviluppata e manca del grado di distorsione architettonica associata sotto forma di cicatrici distruttive o delle alterazioni a nido d'ape illustrate in A e B. (D) Fotomicrografia ad elevato ingrandimento che mostra fibrosi irregolare e foci fibroblastici (*) ma senza l'estensione delle cicatrici e delle alterazioni a nido d'ape illustrate in A e B. (E) Pattern UIP indeterminato/IPF in cui è evidente una fibrosi non specifica lieve che non presenta la distribuzione ben sviluppata a mosaico e prevalentemente subpleurica/parasettale, la distorsione architettonica, e i focolai fibroblastici caratteristici del pattern comune UIP/IPF. C'è inoltre metaplasia ossea associata, un ritrovamento comune ma non specifico di UIP. Sebbene questi risultati non siano diagnostici, non precludono una diagnosi di UIP/IPF in un paziente con caratteristiche cliniche e radiologiche che ne supportano la diagnosi.

Criteria diagnostici di IPF

La diagnosi di IPF richiede quanto segue:

1. Esclusione di altre cause note di ILD (ad esempio, esposizioni ambientali domestiche e professionali, CTD, tossicità da farmaci) e #2 o #3:
2. La presenza del pattern HRCT di UIP
3. Combinazioni specifiche (*Figura 8*) dei pattern HRCT e dei pattern istopatologici nei pazienti sottoposti al campionamento del tessuto polmonare

L'approccio del pannello delle linee guida alla diagnosi è riassunto nelle Figure 8 e 9.

I pazienti con sospetto di IPF come descritto sopra vengono inizialmente valutati per cause identificabili di ILD, come le esposizioni ambientali domestiche e professionali, una connettivopatia (CTD) o la tossicità da farmaci.

Se non viene effettuata una diagnosi specifica o non viene identificata alcuna potenziale causa di ILD, i risultati clinici e i reperti HRCT vengono considerati durante la discussione multidisciplinare (MDD) per accertare o escludere la diagnosi di IPF (*Figura 9*).

L'IPF viene diagnosticata se sono presenti la combinazione appropriata di pattern HRCT e pattern istopatologici.

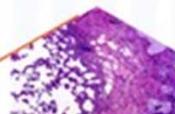


Figura 8 - Diagnosi di IPF basata su pattern HRCT e biopsia

IPF sospetta*		Pattern istopatologico			
		UIP	UIP probabile	Indeterminato per UIP	Diagnosi alternativa
Pattern HRCT	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx
	UIP probabile	IPF	IPF	IPF (verosimile)**	Non-IPF dx
	Indeterminato per UIP	IPF	IPF (verosimile)**	Indeterminata per IPF***	Non-IPF dx
	Diagnosi alternativa	IPF (verosimile)** /non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx

*"Sospettato clinicamente di avere IPF" - inspiegabili sintomatici o asintomatici pattern di fibrosi polmonare bilaterale su una radiografia toracica o tomografia computerizzata al torace, crepitii bibasali inspiratori ed età superiore a 60 anni. (Adulti di mezza età [>40 anni e <60 anni], in particolare i pazienti con rischi di fibrosi polmonare familiare, raramente possono presentare lo stesso scenario clinico del paziente tipico di età superiore ai 60 anni).

**L'IPF è la diagnosi probabile quando è presente una delle seguenti caratteristiche:

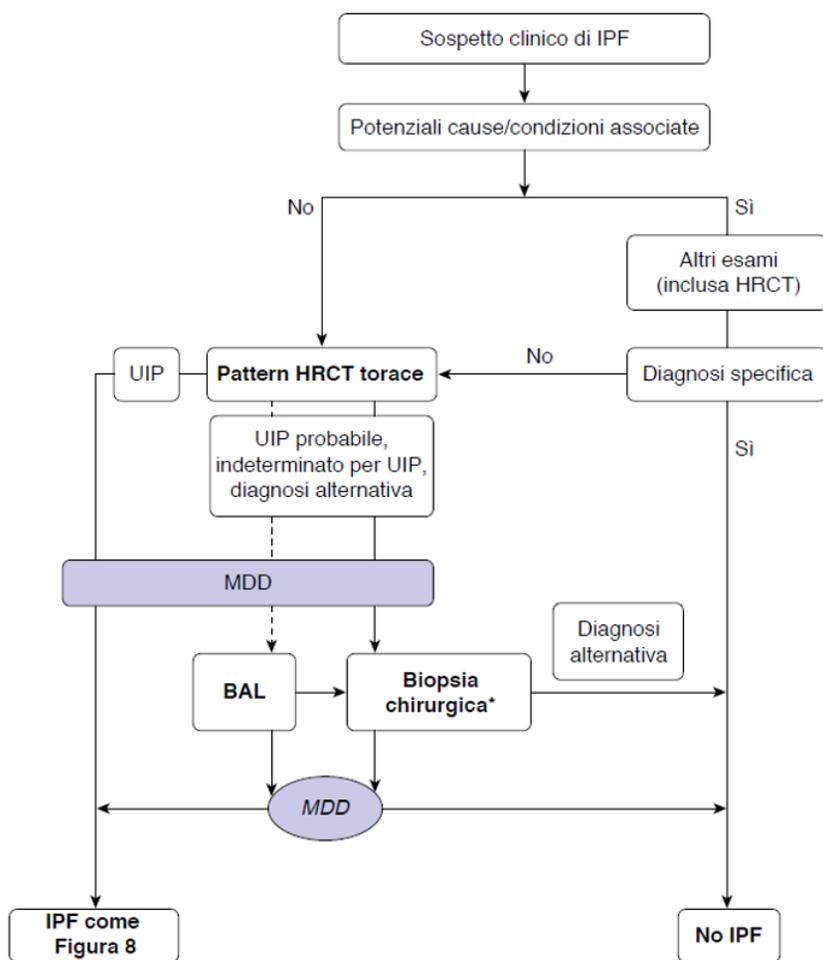
- bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione da moderate a gravi (definite come lievi bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione in quattro o più lobi, inclusa la lingula, o da moderate a severe bronchiectasie di trazione in due o più lobi) in un uomo di età superiore ai 50 anni o in una donna di età superiore ai 60 anni
- estesa (> 30%) reticolazione alla HRCT e un'età > 70 anni
- aumento dei neutrofili e/o assenza di linfocitosi nel BAL
- la discussione multidisciplinare raggiunge una diagnosi sicura di IPF

***Indeterminata per IPF:

- senza un'adeguata biopsia è improbabile che sia IPF
- con una biopsia adeguata può essere riclassificato in una diagnosi più specifica dopo una discussione multidisciplinare e/o una consultazione aggiuntiva.

dx = diagnosi; HRCT = tomografia computerizzata ad alta risoluzione; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; UIP = polmonite interstiziale comune.

Figura 9 - Algoritmo diagnostico per la diagnosi di IPF

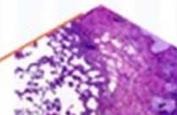


*La biopsia polmonare chirurgica non è indicata nei pazienti ad alto rischio di complicanze intra-, peri- o postoperatorie (ad esempio, grave ipossiemia a riposo e/o ipertensione polmonare grave con una capacità di diffusione inferiore al 25% dopo la correzione per l'ematocrito). La biopsia polmonare chirurgica può non essere necessaria in alcuni casi familiari. Il gruppo non ha alcuna raccomandazione a favore o contro la biopsia transbronchiale convenzionale e/o la criobiopsia; tuttavia, se eseguita, l'istopatologia può essere sufficiente in pazienti selezionati. MDD = discussione multidisciplinare; UIP = polmonite interstiziale comune.

Raccomandazioni riguardo agli interventi diagnostici

Diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica

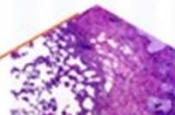
Linee guida ufficiali
ATS/ERS/JRS/ALAT
per la pratica clinica



Le linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT pongono anche raccomandazioni riguardo ai singoli interventi diagnostici al fine di ottenere una diagnosi di IPF ad elevata confidenza.

Le domande riportate di seguito sono destinate specificamente ai pazienti che sono "cl clinicamente sospetti di avere IPF": questo si riferisce classicamente a pazienti con fibrosi polmonare bilaterale sintomatica o asintomatica ad una radiografia toracica o una TC toracica, crepitii inspiratori bibasali ed un'età tipicamente superiore ai 60 anni.

Le raccomandazioni si riferiscono ai pattern e alle distribuzioni delle immagini ottenute con la HRCT e, pertanto, richiedono che i pazienti siano sottoposti a HRCT del torace per la valutazione.



I pazienti clinicamente sospetti di avere IPF devono sottoporsi all'analisi cellulare del BAL?

		NO				SI			
Forza della raccomandazione		FORTE		CONDIZIONALE		FORTE		CONDIZIONALE	
Qualità dell'evidenza		B/MB	M/A	B/MB	M/A	B/MB	M/A	B/MB	M/A
Pattern HRCT	UIP								
	UIP probabile Indeterminato per UIP Diagnosi Alternativa								

Il BAL è ritenuto appropriato soprattutto quando la diagnosi differenziale radiologica include polmonite eosinofila, sarcoidosi o infezione. Al contrario, il pannello ha concluso che le diagnosi alternative che possono essere escluse dall'analisi cellulare con BAL sono talmente rare nei pazienti che hanno un pattern HRCT di UIP che gli svantaggi della procedura in genere superano i vantaggi in questi pazienti.

I pazienti clinicamente sospetti di avere IPF devono sottoporsi alla *biopsia polmonare chirurgica*?

		NO				SI			
Forza della raccomandazione		FORTE		CONDIZIONALE		FORTE		CONDIZIONALE	
Qualità dell'evidenza		B/MB	M/A	B/MB	M/A	B/MB	M/A	B/MB	M/A
Pattern HRCT	UIP								
	UIP probabile Indeterminato per UIP Diagnosi Alternativa								

Quando i vantaggi sono stati ponderati rispetto agli svantaggi, i lati positivi della SLB superano i lati negativi per la maggior parte dei pazienti il cui pattern HRCT è UIP probabile, indeterminato per UIP, o una diagnosi alternativa, in quanto la formulazione di una diagnosi fornisce ulteriori benefici come una stima più accurata della prognosi, la cessazione di ulteriori test diagnostici e l'avvio di un trattamento più specifico.

I pazienti clinicamente sospetti di avere IPF devono sottoporsi ad una *biopsia polmonare transbronchiale*?

		NO				SI			
Forza della raccomandazione		FORTE		CONDIZIONALE		FORTE		CONDIZIONALE	
Qualità dell'evidenza		B/MB	M/A	B/MB	M/A	B/MB	M/A	B/MB	M/A
Pattern HRCT	UIP	 NESSUNA RACCOMANDAZIONE							
	UIP probabile Indeterminato per UIP Diagnosi Alternativa								

Alla luce di una qualità di evidenza molto bassa il pannello di esperti scientifici non ha posto una raccomandazione a favore o contro la TBBx in alternativa alla SLB nei pazienti con un pattern HRCT di UIP probabile, indeterminato per UIP, o una diagnosi alternativa, per cui la TBBx deve essere valutata caso per caso.

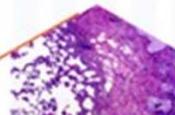
I pazienti clinicamente sospetti di avere IPF devono sottoporsi ad una *criobiopsia polmonare transbronchiale*?

		NO				SI			
Forza della raccomandazione		FORTE		CONDIZIONALE		FORTE		CONDIZIONALE	
Qualità dell'evidenza		B/MB	M/A	B/MB	M/A	B/MB	M/A	B/MB	M/A
Pattern HRCT	UIP								
	UIP probabile Indeterminato per UIP Diagnosi Alternativa	NESSUNA RACCOMANDAZIONE							

Il pannello non ha posto una raccomandazione a favore o contro la criobiopsia in alternativa alla SLB nei pazienti il cui pattern HRCT è di UIP probabile, indeterminato per UIP, o diagnosi alternativa, soprattutto per una mancanza di una standardizzazione della procedura e per il tasso eterogeneo di eventi avversi riportato. Ha concluso tuttavia che è ragionevole, per i centri con esperienza nell'eseguire la procedura in modo sicuro, continuare ad eseguire la procedura.

Altre raccomandazioni:

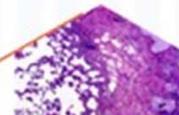
- Si raccomanda di raccogliere una **storia dettagliata** sia dell'uso di farmaci che delle esposizioni ambientali a casa, al lavoro e in altri luoghi che il paziente visita frequentemente per escludere potenziali cause di ILD.
- Si raccomanda l'esecuzione di un **pannello di test sierologici** per aiutare nell'esclusione delle CTD come potenziale causa dell'ILD (indicazione largamente condivisa).
- Si suggerisce la **discussione multidisciplinare (MDD)** nel corso dell'iter diagnostico (raccomandazione condizionale, qualità di evidenza molto bassa). I vantaggi della MDD sono maggiori quando il modello HRCT è di UIP probabile, indeterminato per UIP, o una diagnosi alternativa, o quando ci sono dati clinici, radiologici e/o istologici discordanti. La MDD dovrebbe consistere in un'interazione tra uno pneumologo (e reumatologo in base al caso), radiologo e patologo.
- Per il momento, il gruppo delle linee guida ha escluso il **dosaggio di biomarcatori sierici** dalle indagini diagnostiche che consentono di distinguere l'IPF dalle altre ILD a causa degli alti tassi di falsi positivi e falsi-negativi (raccomandazione forte, qualità delle evidenze molto bassa).



Appendici

Diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica

Linee guida ufficiali
ATS/ERS/JRS/ALAT
per la pratica clinica



I T S
ITALIAN
THORACIC
SOCIETY



ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGICI
OSPEDALIERI



Sommario delle raccomandazioni: confronto linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 vs 2011

	Linee guida 2018		Linee guida 2011: non distinguevano tra pazienti con pattern HRCT differenti
	Pattern HRCT di probabile UIP*, indeterminato e diagnosi alternativa	Pattern HRCT di UIP*	
Analisi cellulare BAL	Si suggerisce di eseguire analisi cellulare BAL (condizionale)	Si suggerisce di NON eseguire l'analisi cellulare del BAL (condizionale)	"L'analisi cellulare BAL non dovrebbe essere eseguita nella valutazione diagnostica di IPF nella maggior parte dei pazienti, ma potrebbe essere appropriata in una minoranza di pazienti"
Biopsia polmonare chirurgica	Si suggerisce di eseguire biopsia polmonare chirurgica (condizionale)	Si raccomanda di NON eseguire la biopsia polmonare chirurgica (forte)	"La biopsia polmonare chirurgica non è richiesta per pazienti con un pattern HRCT consistente con UIP"
Biopsia polmonare transbronchiale	Nessuna raccomandazione fatta a favore o contro la biopsia transbronchiale	Si raccomanda di NON eseguire la biopsia polmonare transbronchiale (forte)	"La biopsia transbronchiale non dovrebbe essere eseguita nella valutazione di IPF nella maggior parte dei pazienti, ma potrebbe essere appropriata in una minoranza"
Criobiopsia polmonare	Nessuna raccomandazione fatta a favore o contro la criobiopsia	Si raccomanda di NON eseguire la criobiopsia (forte)	Non considerato
Storia clinica di uso di farmaci e di esposizioni ambientali	Si raccomanda di raccogliere una storia dettagliata sia dell'uso di farmaci che delle esposizioni ambientali a casa, al lavoro e in altri luoghi che il paziente visita frequentemente per escludere potenziali cause di ILD		"La diagnosi di IPF richiede l'esclusione di alter cause conosciute di ILD (ad esempio esposizioni domestiche, occupazionali ed ambientali, malattie del connettivo e tossicità da farmaci)"
Analisi sierologica per escludere malattie del connettivo	Si raccomanda l'analisi sierologica per escludere malattie del connettivo come potenziale causa di ILD		"La diagnosi di IPF richiede l'esclusione di alter cause conosciute di ILD (ad esempio esposizioni domestiche, occupazionali ed ambientali, malattie del connettivo e tossicità da farmaci)"
Discussione multidisciplinare	Si suggerisce la discussione multidisciplinare per il processo decisionale		"Raccomandiamo che una discussione multidisciplinare venga svolta nel corso della valutazione di IPF"
Biomarcatori sierici	Si raccomanda di NON misurare nel siero i livelli di MMP-7, SPD, CCL-18, o KL-6 al fine di distinguere IPF da altre ILD (forte)		Non considerato

Definizione delle abbreviazioni: ALAT = Latin American Thoracic Society; ATS = American Thoracic Society; CCL-18 = chemochina ligando 18; ERS = European Respiratory Society; HRCT = tomografia computerizzata ad alta risoluzione; ILD = malattia polmonare interstiziale; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; JRS = Japanese Respiratory Society; KL-6 = Krebs von den Lungen-6; MMP-7 = metalloproteinasi di matrice-7; SPD = proteina del surfattante D; UIP = polmonite interstiziale comune.

La qualità dell'evidenza per tutte le raccomandazioni nelle linee guida del 2018 era molto bassa.

* I pattern di UIP sono stati perfezionati in queste linee guida del 2018, e confrontati con le linee guida del 2011.

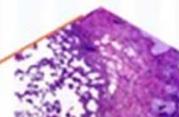
Glossario delle alterazioni radiologiche del pattern UIP

Honeycombing si riferisce alla presenza di spazi cistici raggruppati di diametro tipicamente costante (3-10 mm, ma occasionalmente più grandi) con pareti spesse ben definite. Di solito è accompagnato da un pattern reticolare contenente bronchiectasie e bronchiolectasie da trazione. L'honeycombing spesso si presenta come più strati di cisti subpleuriche una sopra l'altra. L'accordo inter-osservatore per l'honeycombing è incostante, con il disaccordo più comunemente dovuto alla patologia subpleurica che imita il nido d'ape (ad esempio, le bronchiolectasie da trazione, l'enfisema parasettale e le cisti subpleuriche).

Le bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione sono una caratteristica chiave della fibrosi polmonare che spazia dalla tenue irregolarità della parete bronco/bronchiolare alla marcata distorsione delle vie aeree e varicosità. Di solito sono periferiche/subpleuriche nella UIP, spesso coesistendo con le cisti a nido d'ape, e possono essere meglio definite come *bronchiolectasie da trazione periferiche*.

L'opacificazione a vetro smerigliato (ground glass) è definita come una incrementata opacità del polmone con conservazione dei margini bronchiali e vascolari. Un'importante distinzione da fare è il ground glass "puro" contro il ground glass sovrapposto a reticolazione fine.

Il ground glass "puro" non è una caratteristica tipica della UIP, e la sua presenza in un paziente con IPF dovrebbe aumentare la probabilità di un'esacerbazione acuta. Al contrario, il ground glass sovrapposto ad un pattern reticolare fine rappresenta fibrosi e può essere visto in pazienti con IPF. La presenza di bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione all'interno di quest'ultimo aiuta a distinguere tra questi due modelli.



Il ruolo dello spoke nella diagnosi precoce di IPF

L'IPF non riconosce attualmente un programma di screening validato.

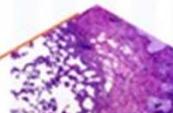
Di conseguenza, il medico di medicina generale ed il pneumologo che esercita sul territorio rivestono un ruolo fondamentale nella diagnosi precoce di IPF.

Il sospetto di fibrosi polmonare deve sempre sorgere qualora vengano riconosciuti/riportati i seguenti sintomi/segni:

- **Dispnea cronica, con carattere progressivo**
- **Tosse cronica stizzosa, non produttiva**
- **Rantoli crepitanti inspiratori «a velcro» bilaterali, in particolare alle basi polmonari**

Qualora siano disponibili le prove di funzionalità ventilatoria, la presenza di un pattern di tipo **restrittivo** ed una **DL_{co} ridotta** possono essere indicativi di una condizione di interstiziopatia polmonare.

In particolare, la riduzione della DL_{co} si verifica precocemente e può supportare il sospetto di ILD anche in presenza di una funzionalità ventilatoria normale.



Il ruolo dello spoke nella diagnosi precoce di IPF

- Quando i segni e sintomi suddetti si presentano in assenza di una spiegazione alternativa, il medico deve considerare l'esecuzione di una **TC del torace ad alta risoluzione** in tempi brevi. I requisiti tecnici per una scansione TC ottimale sono fondamentali per un corretto inquadramento radiologico delle fibrosi polmonari. Per questo motivo, è preferibile che il paziente esegua la TC torace presso un centro di riferimento per ILD, compatibilmente con le tempistiche.
- Nel caso in cui l'esame TC suggerisca la presenza di segni fibrosi (reticolazioni, ispessimento dell'interstizio inter- e/o intralobulare, polmone a nido d'ape, bronchiectasie da trazione), il medico deve prontamente inviare il paziente ad una **prima visita presso un centro terziario ILD** al fine completare l'inquadramento diagnostico.