



**Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:
FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA / RHG010**

(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962/2017 (DPCM del 12 gennaio 2017)
vedi www.malattierare.toscana.it)

1. Definizione

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) (ICD-10: J84.1) è una pneumopatia interstiziale diffusa ad eziologia sconosciuta ad andamento cronico e progressivo, limitata ai polmoni ed associata al tipico quadro istologico di polmonite interstiziale usuale (Usual Interstitial Pneumonia, UIP). La mediana della sopravvivenza dal momento della diagnosi è paragonabile a quella di alcune neoplasie, essendo compresa tra 3 e 6 anni.

La sua prevalenza ed incidenza variano a seconda dei criteri che sono stati impiegati negli studi epidemiologici sinora effettuati. In Italia la sua prevalenza risulta compresa tra 25.6 e 31.6/100.000 abitanti e l'incidenza tra 7.5 e 9.3/100.000. Questi dati epidemiologici la fanno rientrare tra le malattie rare, anche se a livello nazionale è stata riconosciuta come tale solo nel 2017, mentre in Toscana e Piemonte lo era già in precedenza. In seguito alla pubblicazione del Consensus dell'American Thoracic Society (ATS) e dell'European Respiratory Society (ERS) del 2002, la fibrosi polmonare idiopatica è stata classificata tra le polmoniti interstiziali idiopatiche (IIPs), di cui rappresenta l'entità nosologica più frequente, comprese all'interno del vasto gruppo delle pneumopatie interstiziali diffuse (PID), anche dette interstiziopatie polmonari (ILD). La malattia è stata ulteriormente caratterizzata da un punto di vista patogenetico e clinico: le linee guida delle principali Società Scientifiche Internazionali ATS/ERS/ALAT/JRS sono state pubblicate nel 2011, aggiornate per la terapia nel 2013 e molto recentemente è stata pubblicata una ulteriore versione con i nuovi criteri diagnostici (2018). Nel 2015 è stato pubblicato anche in Italia un documento sulla IPF elaborato da un gruppo di esperti, di cui faceva parte anche la Prof.ssa Elena Bargagli, sotto l'egida delle Società Scientifiche AIPO e SIMER.

La patogenesi della IPF è complessa e ancora in parte da chiarire. La malattia è considerata il risultato di un alterato processo di riparazione fibrotica in risposta a ripetuti insulti che colpiscono il polmone. Sono state descritte forme familiari di IPF che possono essere clinicamente indistinguibili rispetto ai casi sporadici, sebbene le forme familiari possano svilupparsi ad un'età più precoce. Le mutazioni genetiche sinora identificate, associate a queste forme e che si possono ritrovare anche in alcuni casi di IPF sporadica, sono a carico dei geni per le telomerasi (TERT e TERC), per le proteine del surfactante (SFTPC, SFTPA2, ABCA3) e il polimorfismo di MUC5B.

I fattori di rischio comunemente associati allo sviluppo della IPF comprendono: fumo di sigaretta, età, reflusso gastro-esofageo, infezioni virali, familiarità ed il genere maschile.

La diagnosi di IPF si basa sul riscontro alla TC del torace ad alta risoluzione di un pattern caratteristico definito come Polmonite Interstiziale Usuale (Usual Interstitial Pneumonia, UIP) presente anche a livello istologico e sull'esclusione di altre interstiziopatie polmonari fibrosanti (ad esempio quelle associate a connettivopatie o pneumopatie da esposizione lavorativa e non da farmaci) che possono mostrare dei quadri analoghi. Pertanto, la diagnosi è un percorso complesso che richiede competenza in materia da parte dei professionisti coinvolti.

Le linee guida suggeriscono che i pazienti con sospetta IPF debbano essere valutati da un team multidisciplinare che ha il suo fulcro nello pneumologo, nel radiologo e nell'anatomopatologo, che devono essere esperti in pneumopatie interstiziali, con la collaborazione di altri specialisti secondo i casi da discutere (vedi oltre). In passato la diagnosi di IPF si basava prevalentemente sulla conferma istologica, oggi invece, in base alle ultime linee guida, la biopsia è riservata solamente ad alcuni casi selezionati, correlati all'età del paziente e alla presenza di quadri considerati non definiti di pattern UIP alla HRCT del torace. L'algoritmo diagnostico proposto dalle linee guida internazionali è complesso perché i criteri per l'interpretazione della HRCT e del quadro istologico utilizzati per la definizione di IPF certa e per la diagnosi differenziale con altre



pneumopatie interstiziali primitive e secondarie non sono sempre applicabili in modo chiaro ed oggettivo, esistono infatti quadri atipici di difficile interpretazione che richiedono il parere di specialisti esperti (team multidisciplinare). L'appropriatezza diagnostica è oggi ancor più necessaria, dato che è disponibile la terapia specifica per la IPF.

La storia naturale della malattia è imprevedibile al momento della diagnosi e sono stati identificati diversi fenotipi, anche se mancano dati precisi sulla loro frequenza, ci sono pazienti con andamento lentamente progressivo, pur nell'ambito di una malattia progressiva ed inesorabile, a prognosi infausta, mentre altri presentano un declino rapido e accelerato, inoltre tutti i pazienti possono presentare episodi di esacerbazione acuta di malattia gravati da elevatissimi tassi di mortalità. Vi sono forme associate ad enfisema, denominate CPFE (combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema), ad ipertensione polmonare e le forme familiari.

Negli ultimi vent'anni sono stati fatti numerosi studi clinici per identificare una cura efficace per la fibrosi polmonare idiopatica, ma solo recentemente due farmaci sono stati riconosciuti in grado di rallentare la progressione di malattia: il Pirfenidone ed il Nintedanib (vedi oltre). Il Pirfenidone si è dimostrato in grado di rallentare il deterioramento funzionale respiratorio, valutato in particolare con la misura della Capacità Vitale Forzata (FVC) e di ridurre la mortalità ad un anno nei pazienti con IPF; è stato approvato in Italia limitatamente alle forme lievi-moderate di IPF. Il Nintedanib, farmaco anti-tirosin kinasi, ha anch'esso dimostrato di ridurre significativamente la velocità di progressione della malattia e in particolare il deterioramento dei valori di FVC, aumentando l'aspettativa di vita in questi pazienti; anche questo è stato approvato per le forme lievi-moderate di IPF. Entrambi i farmaci possono essere prescritti solo da centri di riferimento autorizzati con esperienza nella malattia, attualmente presenti presso le aziende ospedaliere universitarie, e la prescrizione è soggetta a scheda AIFA.

Altre molecole sono in corso di studio con trials clinici internazionali controllati i cui risultati sono attesi nei prossimi anni. Nonostante i notevoli passi in avanti effettuati dalla ricerca farmacologica, il trapianto polmonare rimane una valida opzione in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza e la qualità della vita in pazienti selezionati con IPF in fase avanzata.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

Le caratteristiche cliniche per cui sospettare la IPF sono:

- *età > 60 anni (raramente tra i 40 e i 60 anni, soprattutto nei casi di fibrosi polmonare familiare)*
- *dispnea da sforzo persistente e /o tosse secca persistente*
- *rantoli crepitanti basali all'auscultazione del torace*
- *ippocratismo digitale*
- *assenza di sintomi costituzionali o sistemici indicativi di altre diagnosi*
- *quadro radiologico alla RX del torace suggestivo per interstiziopatia fibrosante localizzata prevalentemente alle basi, da caratterizzare con la HRCT*
- *alla TC ad alta risoluzione (HRCT) pattern compatibile con UIP (Usual Interstitial Pneumonia)*
- *quadro funzionale respiratorio in genere di tipo restrittivo), oppure i valori spirometrici possono risultare nei limiti della norma, sia in caso di una forma iniziale, sia per la presenza concomitante di enfisema*
- *alterazione della DLCO*

3. Criteri diagnostici

PREMESSA/INTRODUZIONE

La diagnosi di IPF richiede un percorso complesso che comporta una stretta collaborazione fra lo pneumologo ed altri specialisti quali il radiologo e il patologo. La diagnosi differenziale della IPF con altre forme idiopatiche come la Polmonite Interstiziale Non Specifica (Non Specific Interstitial Pneumonia, NSIP) può essere



difficoltosa, così come con quelle secondarie, quali le forme associate a connettivite o le polmoniti da ipersensibilità cronica. Pertanto, è richiesta una competenza specifica da parte degli specialisti che se ne

occupano, in particolare lo pneumologo, e la discussione dei casi complessi nell'ambito di un gruppo multidisciplinare (vedi oltre).

Il percorso diagnostico- terapeutico si pone l'obiettivo di formulare una corretta diagnosi di malattia e di instaurare un'adeguata terapia; inizia dal sospetto clinico della malattia che dovrebbe partire dal Medico di Medicina Generale o dallo Pneumologo territoriale o comunque dallo specialista al quale il paziente si è rivolto. Questi, successivamente, inviano il paziente presso le Unità Operative di Pneumologia con riconosciuta esperienza nel campo delle interstiziopatie polmonari indicati nel presente documento. Presso tali Unità Operative il paziente viene caratterizzato in base ai dati clinici, anamnestici, radiologici (HRCT), della funzionalità respiratoria, del lavaggio broncoalveolare e/o di eventuali biopsie polmonari, se ritenute necessarie. Per escludere la presenza di malattie del connettivo o di malattie da esposizione professionale, il percorso diagnostico si può avvalere della consulenza degli Specialisti in Reumatologia e Medicina del Lavoro e dove necessario sono eseguiti ulteriori approfondimenti. A conclusione di tale percorso, i pazienti con diagnosi di IPF accedono al percorso terapeutico appropriato e al programma di follow-up che prevede visite a cadenza regolare in regime ambulatoriale, con visita specialistica e/o Day Service, oppure di ricovero ordinario, secondo le necessità cliniche.

La diagnosi di IPF prevede i seguenti punti:

1. L'esclusione di una interstiziopatia da causa conosciuta (ad esempio da esposizione lavorativa o domestica, da patologie reumatologiche e secondarie all'assunzione di farmaci)
2. La presenza del pattern UIP alla HRCT del torace; oppure
3. La specifica combinazione dei pattern osservati alla HRCT e all'esame istopatologico nei casi in cui è stata eseguita la biopsia polmonare (vedi Tabella 1)

DATI CLINICI

Una raccolta accurata e completa della storia clinica è il primo passo necessario per una corretta diagnosi di IPF. La fibrosi polmonare idiopatica è più frequente nei maschi ultrasessantenni con storia di fumo di sigaretta. L'anamnesi deve comprendere un'attenta esclusione di cause note di fibrosi polmonare come potenziale esposizione professionale e non professionale a polveri, fumi, sostanze chimiche etc. La valutazione dei dati clinici e di laboratorio è necessaria per guidare la diagnosi differenziale con le principali interstiziopatie secondarie ad esposizione lavorativa o ambientale (fra cui asbestosi, polmoniti da ipersensibilità etc.) a malattie del tessuto connettivo (inclusa la artrite reumatoide che si dovrebbe indicare a parte, ma che nella letteratura internazionale sulle interstiziopatie polmonari (ILD) secondarie viene inclusa nelle patologie del connettivo), all'assunzione di farmaci, e con altre polmoniti interstiziali idiopatiche come la NSIP.

Il supporto degli Specialisti in Medicina del Lavoro è necessario in pazienti selezionati con esposizione professionale significativa a inalanti potenzialmente responsabili dello sviluppo di fibrosi polmonare per escludere la diagnosi di OILD (Occupational Interstitial Lung Disease) e quello dei Reumatologi per quei pazienti con potenziale patologia del connettivo.

I sintomi della IPF sono aspecifici e riflettono il grado di interessamento polmonare. Tipicamente la malattia si presenta con dispnea e/o tosse secca. La dispnea inizialmente è presente soprattutto sotto sforzo e con il progredire della malattia si manifesta anche a riposo.

I segni che si possono riscontrare in un paziente affetto da IPF sono anch'essi poco specifici. Piuttosto frequentemente i pazienti con malattia già avanzata possono presentare il cosiddetto "ippocratismo digitale". Si tratta di un'alterazione morfologica a carico dell'ultima falange (dita a bacchetta di tamburo) e delle unghie di mani e, più raramente, piedi (unghie a vetrino di orologio) indotta dalla condizione di ipossiemia cronica. L'esame fisico dimostra, all'ascoltazione del torace, la presenza di crepitazioni tipo velcro alle basi polmonari nella quasi totalità dei pazienti con IPF, pertanto è un reperto importante che deve far sospettare la malattia. Questo segno compare molto precocemente e tende dalle basi ad estendersi ai campi polmonari medi e, anche se raramente, superiori con il progredire della malattia.



DATI DI LABORATORIO

Tutti i pazienti con sospetta IPF devono eseguire, oltre agli esami del sangue di base fra cui emocromo (un dato recentissimo di letteratura del 2019 dimostra come un aumento del numero assoluto dei monociti del sangue periferico rappresenti un fattore prognostico negativo della IPF ed altre malattie fibrosanti) PCR, VES, un accurato screening per l'autoimmunità con il dosaggio degli autoanticorpi ANA, ENA, ANCA, fattore reumatoide e anti-CCP, anche in assenza di sintomatologia specifica. Ulteriori approfondimenti possono essere eseguiti in base a specifici quadri clinici, ad esempio valutare il pannello della sierologia per le miositi. Nel sospetto di polmonite da ipersensibilità può essere effettuato il dosaggio degli anticorpi anti-proteine di piccione, aspergilli, termoactinomiceti etc., anche se non ha un valore diagnostico, ma può essere di aiuto in un contesto clinico radiologico compatibile.

DATI STRUMENTALI

Imaging radiologico

La radiografia del torace è l'esame radiologico di primo livello nei pazienti con sospetta IPF e mostra tipicamente alterazioni interstiziali diffuse prevalenti alle basi bilateralmente.

La TC del torace ad alta risoluzione (HRCT) è l'esame più importante all'interno del percorso diagnostico per la IPF, pertanto deve essere eseguita da radiologi esperti in pneumopatie interstiziali con le modalità di esecuzione indicate nelle Linee guida 2018. In relazione all'interpretazione dei vari pattern queste prevedono la classificazione dei pazienti in quattro categorie: UIP, UIP Probabile (Probable UIP), UIP Indeterminata (Indeterminate for UIP) e Diagnosi Alternativa (Alternative Diagnosis).

Il pattern UIP caratterizza la IPF, anche se non è esclusivo di questa patologia (vedi la diagnosi differenziale). Le alterazioni tipicamente si localizzano nei lobi inferiori in sede subpleurica bilateralmente, sebbene un parziale coinvolgimento del lobo superiore sia possibile, così come una certa asimmetria della distribuzione. Il segno più tipico che caratterizza il pattern UIP è rappresentato dall'honeycombing, le bronchiectasie da trazione periferiche o le bronchiolectasie possono essere anche assenti. Altri elementi che possono essere presenti nel quadro UIP sono le linfadenopatie mediastiniche, il ground glass nelle zone di alterazioni reticolari (non deve comunque essere l'elemento dominante) e raramente anche le ossificazioni polmonari nodulari. In alcuni casi si possono riscontrare anche alterazioni riconducibili al quadro di "fibroelastosi pleuro-parenchimale", tuttavia non è ancora definita la proporzione di questo pattern rispetto a quello UIP, pertanto si considera il quadro, comunque, come IPF. Dalla letteratura risulta che il valore positivo predittivo di una diagnosi radiologica di UIP effettuata alla HRCT per una diagnosi istologica di UIP è molto elevato, fra il 90 ed il 100%, vi è comunque una minoranza di pazienti con diagnosi istologica di UIP che non hanno i criteri radiologici di UIP.

I pazienti con pattern di UIP Probabile mostrano la presenza di alterazioni reticolari predominanti in sede subpleurica basale bilaterale e bronchiectasie da trazione periferiche o bronchiolectasie; può essere presente anche una minima quota, non predominante, di ground glass. A molti pazienti con un pattern di UIP Probabile alla HRCT verrà comunque attribuita una diagnosi di IPF, dopo aver valutato altri elementi fra cui in particolare l'istopatologia.

Il termine Pattern Indeterminato (Indeterminate for UIP) si utilizza in quei casi con sospetto clinico di IPF in cui le alterazioni fibrotiche non sono suggestive dei pattern UIP o UIP Probabile, ma neppure di altre diagnosi alternative. Circa il 30% dei casi di IPF diagnosticate mediante l'istologia può presentarsi con questo pattern alla HRCT. Comprende un sottogruppo con minime alterazioni di tipo ground glass o interstiziali reticolari in sede subpleurica basale, senza i segni tipici di fibrosi. In questi casi è necessario confermare il quadro radiologico mediante acquisizioni di immagini TC effettuate con il paziente in posizione prona.



I pazienti con pattern Diagnosi Alternativa (Alternative Diagnosis) hanno una malattia fibrotica, sospetta per IPF, ma mostrano alla HRCT del torace delle alterazioni incompatibili con il pattern UIP per la distribuzione delle alterazioni (prevalentemente apicali o del lobo medio o a livello peribroncovascolare o perilinfatico), per il tipo di alterazioni (cisti, marcata attenuazione a mosaico, ground glass predominante, micronoduli profusi, noduli centrolobulari, nodulazioni polmonari e consolidazioni), o per la presenza di altri segni specifici (placche pleuriche, dilatazione esofagea, erosioni distali della clavicola, linfadenomegalie di grandi dimensioni, versamento pleurico e ispessimento pleurico). Queste alterazioni suggeriscono diagnosi alternative, così come talvolta anche se il quadro HRCT può essere quello di una UIP, o di una UIP Probabile o del Pattern Indeterminato, altri reperti orientano per una diagnosi diversa.

UIP	UIP Probabile	Pattern indeterminato	Diagnosi alternativa
Predominante in sede sub-pleurica e basale; distribuzione spesso eterogenea Honeycombing con o senza bronchiectasie periferiche da trazione o bronchiolectasie	Predominante in sede sub-pleurica e basale; distribuzione spesso eterogenea Pattern reticolare con bronchiectasie periferiche da trazione o bronchiolectasie	Predominante in sede sub-pleurica e basale. Sottili reticolazioni; possibilità di modeste opacità a vetro smerigliato o distorsione della architettura (pattern «UIP precoce») Caratteristiche alla TC e/o distribuzione della fibrosi polmonare non suggestive per una specifica eziologia (veramente indeterminato)	Caratteristiche suggestive di un'altra diagnosi quali: <u>Caratteristiche TC:</u> -cisti -marcata attenuazione a mosaico -ground-glass predominante -micronoduli diffusi -noduli centrolobulari -noduli -consolidazioni <u>Distribuzione predominante</u> -peribroncovascolare -perilinfatica -lobo superiore o medio <u>Altri:</u> -placche pleuriche (considerare asbestosi) -esofago dilatato (considerare connettivopatia) -erosione clavicolare distale (considerare artrite reumatoide) -estese linfadenopatie (considerare altra diagnosi) -Versamento pleurico o ispessimento pleurico (considerare connettivopatie o farmaci).

Tabella 1: I vari Patterns rilevabili alla HRCT nel percorso diagnostico di sospetta IPF

Fibrobroncoscopia con BAL e biopsia transbronchiale

La fibrobroncoscopia è un'indagine endoscopica applicabile ai pazienti con sospetta IPF, se le condizioni cliniche lo consentono, in particolar modo ai pazienti che presentino alla HRCT i pattern Probabile UIP, Indeterminate for UIP o Alternative Diagnosis.

Durante tale procedura, che si effettua dopo la HRCT, si possono eseguire il lavaggio bronco alveolare (BAL) e la biopsia polmonare transbronchiale, previo consenso informato del paziente.

Il lavaggio bronco alveolare (BAL) consente di prelevare e caratterizzare le cellule immuno-infiammatorie presenti negli spazi alveolari, di valutare il pattern cellulare, di effettuare lo studio citologico, importante anche



per il rilievo di eventuali atipie cellulari, e microbiologico, importante per escludere la presenza di infezioni, di ricercare eventuali aero-contaminanti presenti nelle basse vie aeree. Tali indagini non hanno impatto diretto sulla diagnosi di IPF, ma il BAL può contribuire alla diagnosi per alcune interstiziopatie polmonari in un

quadro clinico e HRCT compatibile, o può dare informazioni utili nell'ambito della diagnosi differenziale della IPF, è comunque importante anche per la ricerca di cellule neoplastiche, data la incidenza non trascurabile di tumori del polmone in corso di IPF.

La biopsia polmonare transbronchiale (TBBx), eseguita durante broncoscopia, permette di ottenere aree di tessuto polmonare in sede peribroncovascolare per l'esame istologico ed è indicata soprattutto nelle patologie che si localizzano a tale livello. Nel caso della IPF i campioni ottenuti con questa procedura non sono considerati esaustivi per una diagnosi di certezza, tuttavia la biopsia transbronchiale può rivestire un ruolo diagnostico soprattutto nella diagnosi differenziale con la polmonite da ipersensibilità, le fibrosi polmonari da farmaci o con altre polmoniti interstiziali idiopatiche quali la sarcoidosi. Altre procedure sono allo studio per migliorare la resa diagnostica, in particolare metodiche di prelievo transbronchiale con criosonde hanno dimostrato di essere in grado di ottenere frammenti di tessuto polmonare di dimensioni adeguate a poter porre una diagnosi istologica di UIP (criobiopsie).

Entrambe queste procedure biottiche possono essere eventualmente eseguite nei pazienti con pattern TC Probable UIP, Indeterminate for UIP e alternative diagnosis, non hanno indicazione nei pazienti con pattern UIP, cioè con diagnosi già definita alla HRCT.

Biopsia Polmonare chirurgica

Il ricorso alla biopsia polmonare chirurgica è riservato ai pazienti il cui quadro HRCT non sia compatibile con UIP e nei quali le informazioni ottenute dagli esami eseguiti non siano esaustive per una diagnosi di ragionevole certezza. A causa del rischio cui è sottoposto un paziente durante la procedura chirurgica di biopsia polmonare, tale procedura viene consigliata solo a pochi pazienti molto selezionati che devono essere accuratamente informati sulla procedura.

L'esecuzione della biopsia chirurgica deve essere eseguita da personale esperto ai fini di adeguata appropriatezza della sede e dimensione del prelievo e per un'esecuzione sicura e rapida. L'intervento di biopsia polmonare con tecnica video-toroscopica (VATS) è l'approccio chirurgico da preferire in questo ambito. Sono necessarie biopsie multiple da due o tre lobi al fine di fornire al patologo materiale idoneo per una corretta interpretazione istopatologica. L'analisi istologica deve essere eseguita da personale esperto in patologie polmonari interstiziali.

Il quadro istologico della IPF è caratterizzato alterazioni fibrotiche polmonari spazialmente e temporalmente eterogenee, con aree di parenchima pressoché normale che si alternano ad aree del tutto distorte dalla fibrosi e dall'honeycombing. Si riscontra un lieve processo infiammatorio costituito prevalentemente da linfociti e plasmacellule associati a pneumociti tipo 2 ed epitelio bronchiolare. Le aree fibrotiche sono costituite da strati di collagene denso, nei quali si riconoscono foci di fibroblasti e miofibroblasti in fase di proliferazione, definiti come "foci fibroblastici": alcuni studi affermano che il numero dei foci è correlato alla gravità, alla velocità di progressione e alla mortalità dell'IPF. Le aree di honeycombing si caratterizzano per la comparsa di aree cistiche circondate da tessuto fibrotico rivestiti da epitelio bronchiolare, mucina e cellule infiammatorie. Sia nelle aree fibrotiche che dove è presente honeycombing, si rileva iperplasia delle cellule muscolari lisce. La combinazione dei reperti istopatologici permette di classificare il pattern come: UIP, Probable UIP, Indeterminate for UIP e Alternative Diagnosis (Tabella 2).



UIP	UIP Probabile	Pattern indeterminato	Diagnosi alternativa
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Densa fibrosi con distorsione dell'architettura (es. cicatrice distruttiva e/o honeycombing) ➤ Predominante distribuzione della fibrosi sub-pleurica e/o parasettale 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alcune caratteristiche istologiche della colonna I sono presenti ma ad un'estensione tale da precludere la diagnosi definitiva di UIP 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fibrosi con o senza distorsione dell'architettura con caratteristiche di un pattern diverso dalla UIP o caratteristiche indicative di UIP secondarie ad altra causa 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Caratteristiche di altri pattern istologici di polmoniti interstiziali idiopatiche in tutte le biopsie (es. assenza di foci fibroblastici o perdita di fibrosi)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Irregolare coinvolgimento fibrotico del parenchima polmonare 	<p>Inoltre</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Assenza delle caratteristiche suggestive di diagnosi alternativa 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alcune caratteristiche istologiche della colonna (1) ma con altre caratteristiche suggestive di una diagnosi alternativa 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pattern istologici indicativi di altre malattie (es. polmoniti da ipersensibilità, istocitosi a cellule di Langerhans, sarcoidosi, LAM)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Foci fibroblastici 	<p>Oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Soltanto honeycombing 		
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Assenza delle caratteristiche suggestive di una diagnosi alternativa 			

Tabella 2: I patterns istopatologici

Discussione Multidisciplinare

Le linee guida internazionali suggeriscono che i dati raccolti dagli esami eseguiti al paziente debbano essere attentamente analizzati collegialmente per porre una diagnosi definitiva di IPF dopo una discussione multidisciplinare che prevede la partecipazione dello pneumologo, del radiologo e dell'anatomo-patologo. Le linee guida internazionali suggeriscono che la combinazione dei risultati della HRCT e dell'esame istologico conduca a tre possibili diagnosi definitive: IPF sì, IPF probabile, IPF no (Tabella 3). In casi selezionati partecipano alla discussione anche il reumatologo e il medico del lavoro che hanno valutato il paziente. Le linee guida internazionali sottolineano con molta enfasi il ruolo della discussione multidisciplinare per porre una corretta diagnosi di IPF. Il gruppo multidisciplinare si deve riunire con cadenza settimanale o quindicinale per la discussione dei pazienti affetti da sospetta IPF. Viene collegialmente ripercorsa la storia clinica del paziente e rivalutate le immagini radiologiche ed istologiche quando disponibili. A conclusione di ogni incontro viene redatto un documento conclusivo con il parere diagnostico definitivo del gruppo multidisciplinare. I Gruppi Multidisciplinari per la diagnosi di IPF riconosciuti ed accreditati dalla Regione Toscana possono svolgere anche un ruolo di "Hub", o comunque di riferimento per una seconda opinione, nei casi in cui venga richiesto un parere, nell'ambito dell'Area Vasta di riferimento, così come per pazienti provenienti da altre Regioni o da altre Nazioni. Agli incontri è prevista anche la partecipazione di colleghi



pneumologi, radiologi, anatomo-patologi o di altre discipline provenienti da altre strutture ospedaliere/ambulatoriali su richiesta di discussione collegiale di casi di sospetta IPF.

IPF suspected*		Histopathology pattern			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely)**	Non-IPF dx
	Indeterminate	IPF	IPF (Likely)**	Indeterminate***	Non-IPF dx
	Alternative diagnosis	IPF (Likely)** /non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx

Tabella 3: Combinazione dei patterns radiologici e istopatologici per la diagnosi di IPF

GENETICA / BIOLOGIA MOLECOLARE

Diverse categorie di geni mutati sono state identificate nelle forme familiari di Fibrosi polmonare (FPF) che possono essere presenti anche se con minore frequenza nella IPF sporadica, al momento non considerati diagnostici di IPF:

- Geni che codificano per le proteine del surfattante C, A2, ABCA3;
- Geni che codificano per il complesso telomerasi, TERT e TERC;

Sono stati inoltre rilevati: il polimorfismo del gene MUC5B, che codifica un membro della famiglia delle proteine delle mucine, che sono componenti macromolecolari altamente glicosilati del muco, ed i polimorfismi del gene TOLLIP che codifica per una proteina implicata nella risposta immunitaria innata e adattativa. Le mutazioni di geni coinvolti nella patogenesi della malattia sono oggetto ancora di studio e non hanno applicazione clinica, la maggior parte delle alterazioni genetiche sia delle FPF che della IPF è ancora sconosciuta.

La ricerca scientifica ha identificato e proposto numerosi biomarcatori presenti nel siero e/o nel BAL da utilizzare nella valutazione diagnostica e prognostica dei pazienti con IPF (MMP-7, KL-6, SP-D, Calgranulin B, CCL18 etc.), ma al momento nessuno di essi è stato definitivamente validato per l'impiego clinico in ambito diagnostico o prognostico. Pertanto, lo studio delle mutazioni note associate alla IPF e la determinazione dei biomarcatori non sono al momento raccomandati nella pratica clinica.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (da non certificare)

Le comorbidità più frequenti associate a IPF sono: Ipertensione Polmonare, Enfisema, Reflusso gastroesofageo, Osteoporosi, Tumore del polmone, OSAS, Malattie Cardiovascolari Embolia Polmonare. Vi è evidenza che queste patologie rappresentino elementi di aggravamento della IPF peggiorando sia la qualità di vita del paziente che la sua sopravvivenza, pertanto sono necessari un corretto inquadramento ed una gestione appropriata, ove possibile, avvalendosi anche di specialisti competenti.



4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

PREMESSA/INTRODUZIONE

I pazienti affetti da IPF che hanno ottenuto una diagnosi certa presso il Centro ospedaliero universitario accedono automaticamente al percorso terapeutico. Pazienti provenienti da altre strutture ospedaliere possono accedere al percorso terapeutico dopo revisione del percorso diagnostico per IPF effettuato altrove e conferma con la discussione del gruppo multidisciplinare.

Il percorso terapeutico prevede la presa in carico del paziente e di tutte le sue necessità terapeutico-assistenziali.

1. Terapie specifiche per la IPF
2. Trials Clinici Farmacologici
3. Terapia di supporto
4. Terapia delle comorbidità
5. Trapianto Polmonare

1. Terapia specifica per la IPF

Numerosi tentativi terapeutici sono stati fatti nei decenni per identificare una cura efficace per la fibrosi polmonare idiopatica, ma solo negli ultimi anni si sono individuate due molecole in grado di garantire un rallentamento nella progressione della malattia. Al momento sono disponibili per la cura della fibrosi polmonare idiopatica il Pirfenidone ed il Nintedanib. Altri farmaci sono in corso di sperimentazione clinica ed i Centri ospedaliero-universitari individuati sono coinvolti in alcune di queste. La partecipazione a studi clinici internazionali randomizzati (RCT) sulle nuove terapie della IPF costituisce una caratteristica richiesta ai Centri ospedaliero universitari.

1.1 Pirfenidone

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

La prescrizione di Pirfenidone, riservata alle forme lievi-moderate, è soggetta a monitoraggio da parte dell'AIFA. Centri prescrittori esperti sono stati individuati sul territorio nazionale da parte delle Regioni.

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

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



1.2 Nintedanib

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

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

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

2. Trials Clinici

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

Terapia delle comorbidità

La terapia delle comorbidità fa parte del percorso terapeutico e anche se non in grado di modificare la prognosi della IPF, la riduzione della morbidità e mortalità da altre cause è un obiettivo raggiungibile. Tali terapie possono essere erogate anche dai Centri con ruolo di controllo afferenti al presente percorso.

Le principali comorbidità della IPF sono:

- Ipertensione polmonare – presente soprattutto nelle fasi avanzate di malattia, più raramente negli stadi iniziali, costituisce un fattore ulteriore di rischio per la sopravvivenza.
- Reflusso gastroesofageo – è presente nella maggioranza dei pazienti con IPF ed alcuni studi hanno ipotizzato che il RGE possa costituire un fattore di rischio per lo sviluppo e il peggioramento della IPF.
- Malattie cardiovascolari, metaboliche e tromboembolismo– l'associazione con malattie cardiovascolari, metaboliche (quali ad esempio il basso peso corporeo e il diabete mellito), e la tromboembolia polmonare è molto frequente nei pazienti con IPF.
- Sindrome delle apnee notturne (OSAS)– La correzione dei disturbi ostruttivi del sonno, ove presenti, sembra avere un effetto benefico sulla sopravvivenza.
- Tumore polmonare – le neoplasie polmonari hanno un'elevata incidenza nei pazienti con IPF e ne condizionano ulteriormente la prognosi.



Terapie di supporto (per le forme invalidanti, gravi e terminali):

- Terapia sintomatica (ad es. per la tosse secca insistente etc.)
- Fisioterapia e riabilitazione
- Supporto psicologico
- Supporto assistente sociale
- Ossigeno-terapia (OLT) per insufficienza respiratoria
- Cure palliative limitatamente ai casi molto gravi non più responsivi alla terapia

Le terapie di supporto si sono dimostrate in grado di alleviare i sintomi della IPF anche non sono in grado di modificarne la prognosi. Tali terapie possono essere erogate anche dai Centri con ruolo di controllo afferenti al presente percorso.

Ossigeno-terapia

I criteri per la prescrizione dell'ossigeno-terapia ad oggi non tengono conto delle specifiche differenze tra le patologie che possono condurre all'insufficienza respiratoria. L'unico criterio prescrittivo accettato è il riscontro di una condizione di ipossiemia severa a riposo ($pO_2 < 55$ mmHg o $SpO_2 < 88\%$ oppure $pO_2 < 60$ mmHg in caso di presenza anche di ipertensione polmonare).

Riabilitazione respiratoria

Studi recenti hanno mostrato un miglioramento della tolleranza all'esercizio fisico valutata con il test del cammino e della qualità della vita in pazienti affetti da IPF sottoposti a riabilitazione respiratoria, pertanto il paziente viene indirizzato in relazione alle condizioni cliniche ad un programma riabilitativo specifico sotto la guida di fisioterapisti esperti. L'obiettivo è il miglioramento della tolleranza all'esercizio fisico.

Supporto psicologico

Un'attenta analisi delle condizioni psicologiche dei pazienti affetti da IPF e delle loro famiglie (care-givers) è parte del percorso di cura per rilevare i casi in cui vi è necessità di un supporto psicologico/psichiatrico. Questo è consigliabile nei pazienti con grave disabilità legata alla insufficienza respiratoria e/o sindromi ansioso depressive, che sono presenti in percentuale aumentata rispetto alla popolazione sana della stessa età e genere. Anche il supporto dell'assistente sociale trova indicazione, laddove se ne accerti il bisogno, per le problematiche sociali che questa malattia cronica, progressiva ed altamente invalidante può comportare. La valutazione della QOL con appositi questionari e delle aspettative dei pazienti fa parte del programma di presa in carico di questa grave patologia. È previsto inoltre un programma educativo per i pazienti e per i care-givers per un aiuto alla gestione della malattia con il supporto delle Associazioni Pazienti.

TERAPIE CHIRURGICHE

Trapianto di polmone

Il **trapianto di polmone** rappresenta una valida soluzione per le forme di IPF end stage a cui può essere associata ipertensione polmonare, non più responsiva alla terapia medica farmacologica. con aspettativa di vita inferiore ai due anni. I pazienti, che rientrano nei criteri di inclusione devono essere informati di questa possibilità ed inviati ad un Centro trapianti per la valutazione e successiva immissione in lista di attesa. Il Programma Trapianto di Polmone è attivo in Regione Toscana dal 2001 c/o la Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (AOUS) e vede coinvolti in primo piano la U.O.C. di Chirurgia Toracica e la U.O.C. di Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare oltre alle altre U.O. che partecipano nelle varie fasi del trapianto (U.O. Terapia Intensiva Cardiochirurgica, Malattie Infettive, Rianimazione, Riabilitazione, Cardiologia, etc.). I pazienti potenziali candidati al trapianto possono essere riferiti alla UOC Malattie Respiratorie e Trapianto



Polmonare della AOUS che effettuano la valutazione del paziente e l'eventuale inserimento in lista di attesa, se risulta idoneo al trapianto La Società Internazionale di Trapianto Polmonare e Cardiaco (ISHLT) ha redatto le linee guida per il timing dell'invio dei pazienti ai Centri Trapianto e per la valutazione dell'idoneità per l'inserimento in lista.

Vengono considerati potenziali candidati tutti i pazienti con IPF che presentano:

- età <65 anni
- DLCO inferiore al 39% del valore teorico
- decremento del 10% o maggiore ad un follow-up a 6 mesi della FVC
- saturazione inferiore all'88% durante il 6 minute walking test



5. Aspetti assistenziali

Transizione pediatrico/adulto: La IPF è una malattia dell'adulto, vi sono forme rarissime di fibrosi polmonare non IPF legate a mutazioni genetiche che possono comparire in età pediatrica. Qualora si verificasse la necessità di presa in carico di pazienti in età pediatrica con una di queste forme, i Centri ospedaliero universitari (AOU Senese, AOU Careggi, AOU Pisana) collaboreranno con le UOC Pediatria della Azienda Ospedaliera dove sono ubicati i Centri ospedaliero universitari e ove necessario con la Pneumologia della Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer di Firenze.

6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

La storia naturale della IPF è imprevedibile al momento della diagnosi, esistono differenti fenotipi: la maggior parte dei pazienti mostra un andamento lentamente progressivo, altri invece un declino accelerato. Le linee guida internazionali non danno chiare indicazioni sul timing e le modalità di follow-up dei pazienti affetti da IPF. Esistono in letteratura alcune proposte di valutazione del rischio di progressione, ma questi indici composti da alcuni parametri, non sono ancora entrati in uso corrente perché non sufficientemente validati né indicati nelle Linee guida. Dato il decorso naturale della malattia caratterizzato dal progressivo deterioramento della funzione respiratoria fino all'insufficienza respiratoria cronica, i pazienti affetti da IPF dovrebbero ripetere una valutazione completa della funzionalità respiratoria e delle condizioni cliniche ogni 3-6 mesi in relazione all'andamento della malattia in regime ambulatoriale e di Day Service con appuntamenti programmati di volta in volta. Dovrebbero inoltre avere accesso rapido al Centro ospedaliero universitario in caso di peggioramento improvviso con appuntamento al di fuori dal regolare programma di follow-up.

Gli esami previsti ad ogni controllo sono:

- Visita specialistica pneumologica
- Esami ematici generali
- Emogasanalisi arteriosa
- Prove di funzionalità respiratoria
- Misurazione della DLCO (se il paziente non è in ossigeno-terapia continua)
- 6-minute walking test

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

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

- Aggravamento della dispnea
- Riduzione della FVC $\geq 10\%$
- Riduzione della DLCO $\geq 15\%$
- Maggiore estensione della fibrosi alla HRCT



- Lo sviluppo di ipertensione polmonare o di Carcinoma polmonare rappresentano importanti fattori prognostici negativi con forte impatto sulla riduzione della aspettativa di vita del paziente con IPF.

Esacerbazione acuta.

Tutti i pazienti affetti da IPF, con qualunque fenotipo, possono presentare eventi di esacerbazione acuta di malattia. Il pronto riconoscimento di questa condizione mediante un ricovero urgente in ambiente appropriato, l'esecuzione della HRCT del torace che dimostri un quadro compatibile (presenza di ground glass diffuso al di sopra delle alterazioni fibrotiche tipiche della IPF) e l'esclusione di altre cause, possono permettere un approccio terapeutico tempestivo nel tentativo di ridurre gli alti tassi di mortalità associati a tale condizione. Il ricorso a manovre invasive, come la ventilazione meccanica invasiva e la ossigenazione extracorporea a membrana (Extra Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO), devono essere attentamente valutate nei singoli casi.

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Viene utilizzata una scheda per la raccolta dati anamnestici, sintomatologia, EO, risultati esami, prima visita e follow-up programma terapeutico. È stato messo a punto un data base dedicato (IPF-database) già pubblicato su rivista internazionale, dove raccogliere tutti i dati previo consenso informato del paziente, che consente di verificare se il percorso diagnostico è stato effettuato correttamente e che può essere messo a disposizione on line.

ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

Gli obiettivi generali del percorso diagnostico-terapeutico della IPF sono:

1. Offrire ai pazienti centri ospedaliero universitari regionali che garantiscano un alto grado di competenza secondo gli standard europei
2. Uniformare a livello Regionale i percorsi-assistenziali su questa patologia evitando ricoveri impropri e terapie non appropriate
3. Favorire la comunicazione fra medici di medicina generale, specialisti, Centri ospedaliero universitari e paziente, informando del PDTA e della organizzazione del Centro
4. Garantire tempi brevi di attesa per lo svolgimento degli accertamenti permettendo così una diagnosi precoce secondo le linee guida internazionali
5. Garantire l'approccio multidisciplinare per la diagnosi
6. Garantire un intervento terapeutico adeguato con le terapie specifiche tramite il piano terapeutico
7. Garantire la presa in carico del paziente per il follow-up, mantenendo la facilità di accesso al Centro anche in condizioni di urgenza
8. Migliorare la qualità della vita del paziente.

Per gli indicatori di processo e di esito ogni Centro ospedaliero universitario deve:

1. Dimostrare di aver preso in carico almeno 60 casi all'anno di IPF seguiti secondo il PDTA, che devono risultare nel RTMR (100%) Dimostrare di avere i requisiti richiesti per la gestione appropriata del PDTA, Raggiungimento 90%
2. Documentare potere di attrazione del Centro, almeno 15% casi Fuori Regione (e fuori AV) raggiungimento 90%
3. Documentare di avere il gruppo multidisciplinare e di avere organizzato almeno 25 incontri per anno per le discussioni multidisciplinari. Raggiungimento 90%



4. Tempi di attesa per la prima visita inferiori a 2 settimane Raggiungimento 90%
5. Verificare tramite questionari la soddisfazione degli utenti (80%)
6. Dimostrare attività di aggiornamento professionale/formazione rivolto sia ai componenti del Centro che al territorio (80%)

7. Algoritmo

L'algoritmo riassume il PTDA per la IPF. I pazienti con sospetta IPF vengono indirizzati ai Centri riconosciuti ed accreditati dalla Regione Toscana per la diagnosi e cura della IPF da parte degli pneumologi di altre strutture o dai medici di medicina generale.

Il percorso diagnostico per la IPF si conclude all'interno dei Centri riconosciuti. Quando è stata posta la diagnosi definitiva devono essere proposte al paziente le terapie farmacologiche disponibili ed il trapianto di polmone limitatamente ai casi con malattia avanzata che rientrino nei criteri di selezione. Il paziente con IPF viene quindi riaffidato al proprio territorio di appartenenza con la condivisione della presa in carico con il medico di medicina generale, la farmacia territoriale ed eventualmente i Centri autorizzati al ruolo di controllo situati in prossimità della residenza del paziente per quanto riguarda le eventuali terapie di supporto e/o per le comorbidità della IPF. Ritorna al Centro per il follow-up programmato e in tutti i casi di necessità, quale ad esempio una riacutizzazione di malattia. Spetta alla farmacia territoriale la dispensazione dei farmaci specifici per la cura dell'IPF (Pirfenidone e Nintedanib) su indicazione dei centri prescrittori secondo le regole vigenti (registro AIFA).

