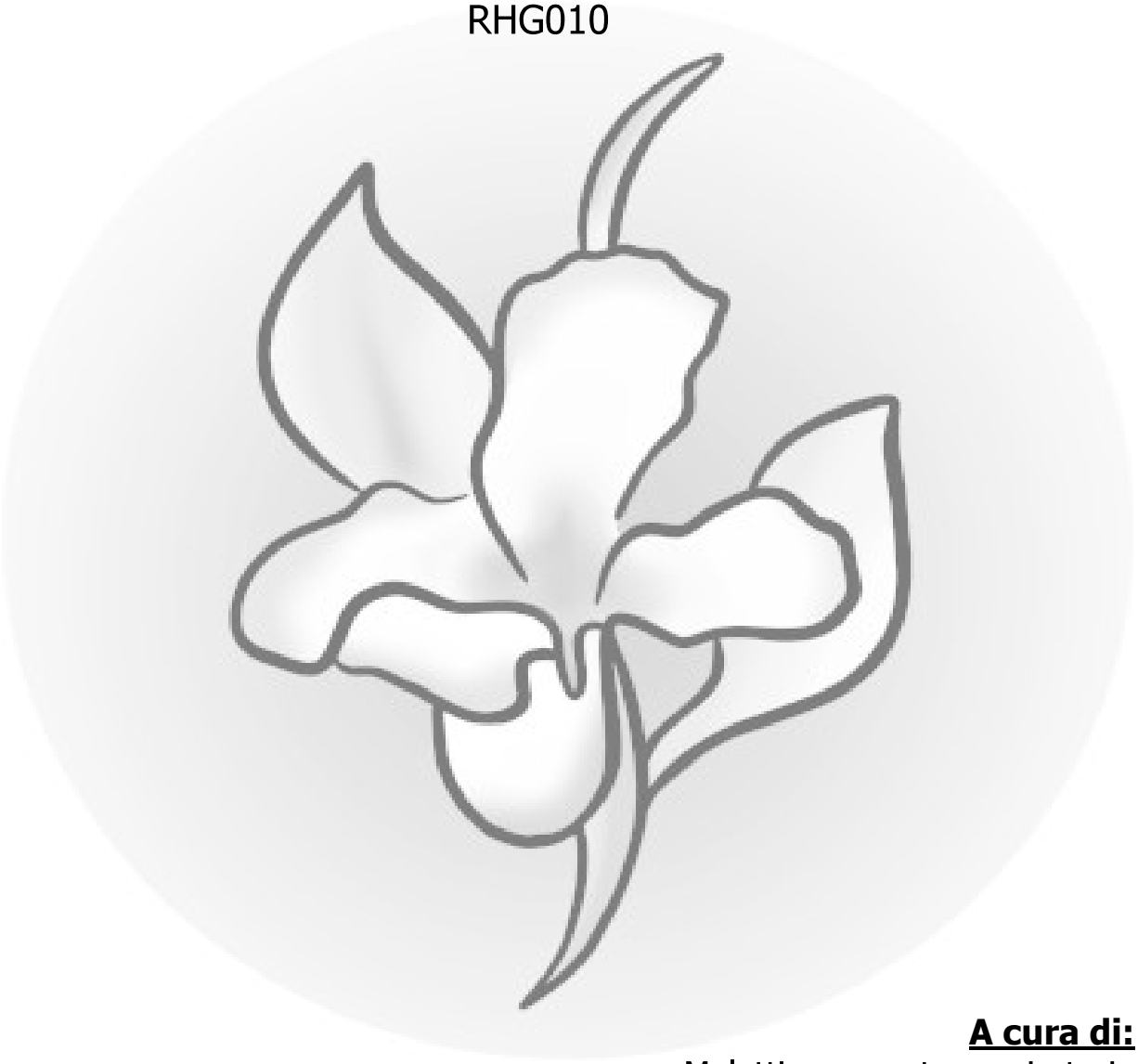
Scheda Percorso Organizzativo Malattia Rara

MALATTIE INTERSTIZIALI POLMONARI PRIMITIVE

RHG010



A cura di:
Malattie apparato respiratorio
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

Brevi Cenni Sulla Patologia

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una pneumopatia interstiziale diffusa ad eziologia sconosciuta ad andamento cronico e progressivo, limitata ai polmoni ed associata al tipico pattern radiologico-istologico di polmonite interstiziale usuale (Usual Interstitial Pneumonia, UIP).
L'esordio della patologia è caratterizzato dall'insorgenza di dispnea ingravescente e dal riscontro di tosse secca, associati al rilievo auscultatorio toracico di crepitii tipo velcro, in fase tele-inspiratoria, bilaterali e prevalenti alle basi polmonari. Nelle fasi avanzate compaiono cianosi e segni di ipertensione polmonare.
L'IPF si manifesta con una maggiore frequenza negli uomini, nei fumatori ed ex fumatori, principalmente nei pazienti di età avanzata; essa è associata ad una prognosi sfavorevole ed ad elevata mortalità a 5 anni dalla diagnosi.

CENTRI REGIONALI DGR 1062/2024

OSPEDALE CAPOFILA
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Foggia

U. O. Capofila (adulto)
Malattie Apparato Respiratorio 4 (MAR4)

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Ospedale "Teresa Masselli Mascia" - San Severo (FG)
Malattie dell'apparato respiratorio

OSPEDALE CAPOFILA
A.O.U. Policlinico di Bari - Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII"

U. O. Capofila (adulto)
Malattie Apparato Respiratorio Universitaria

U. O. Capofila (pediatrica)
Pediatria Ospedaliera

OSPEDALI/UU.OO AFFERENTI AL CENTRO CAPOFILA

Ente ecclesiastico Ospedale Generale regionale F. Miulli - Acquaviva delle fonti - Bari
Fisiopatologia Respiratoria

IRCCS "Fondazione Maugeri" – Bari
Pneumologia e Riabilitazione respiratoria

Ospedale "Di Venere" - Carbonara di Bari
Pneumologia

Presidio Ospedaliero "San Paolo" Bari
Pneumologia

Presidio Ospedaliero "A. Perrino" - Brindisi
Pneumologia

Presidio Ospedaliero Centrale – "SS. Annunziata - S.G. Moscati" – Taranto
Pneumologia

Ente Ecclesiastico "Cardinale G. Panico" - Tricase
Pneumologia

Diagnosi

La diagnosi di IPF prevede l'integrazione di criteri clinici, laboratoristici, strumentali e, quando necessario, istopatologici oltre alla necessaria esclusione delle altre condizioni patologiche che possono dare un quadro polmonare simile. La discussione multidisciplinare (MDD) riveste un ruolo di primaria importanza nell'integrazione ed interpretazione di tali dati.

Test di screening di primo livello (laboratorio e imaging)

La valutazione dei dati clinici, di laboratorio e strumentali è necessaria per guidare la diagnosi differenziale con le principali interstiziopatie secondarie e con altre polmoniti interstiziali idiopatiche.

Dati Di Laboratorio: Tutti i pazienti con sospetta IPF devono eseguire, oltre agli esami ematochimici di routine, un accurato screening per l'autoimmunità con il dosaggio degli autoanticorpi ANA, ENA, ANCA, fattore reumatoide e anti-CCP, anche in assenza disintomatologia specifica. Ulteriori approfondimenti possono essere eseguiti in base a specifici quadri clinici,

Test Di Funzionalità Polmonare (spirometria, DLCO, test del cammino ed emogasanalisi): fondamentale per valutare la compromissione respiratoria oltre che alla progressione di patologia polmonare.
Il pattern spirometrico caratteristico è di tipo restrittivo ed è associato ad una riduzione progressiva della DLCO. Il test del cammino e l'esame emogasanalitico risultano alterati soprattutto nelle fasi avanzate di malattia.

IMAGING: La TC del Torace ad Alta Risoluzione (HRTC) è l' esame determinante per la diagnosi e per il follow-up di IPF.
L'HRTC consente di individuare il tipico pattern di polmonite interstiziale usuale (UIP); pattern caratterizzato da alterazioni, quali honeycombing con o senza bronchiectasie da trazione e ispessimento irregolare dei setti interlobulari, tipicamente localizzate nei lobi inferiori in sede subpleurica bilateralmente e distribuite con un gradiente cranio-caudale. I possibili pattern di scansione riscontrabili in corso di sospetta IPF sono: pattern UIP, pattern UIP Probabile, pattern Indeterminato per UIP e pattern suggestivo di Diagnosi Alternativa.

Test di screening di secondo livello (laboratorio e imaging)

Broncocopia Per Bal: Il lavaggio bronco-alveolare (BAL) è una procedura diagnostica utilizzata per ottenere campioni dalle vie respiratorie inferiori.

Il BAL risulta particolarmente utile nei pazienti con pattern UIP Probabile, pattern Indeterminato per UIP, pattern suggestivo di Diagnosi Alternativa alla HRTC poichè nonostante il BAL nell'IPF non mostri solitamente caratteristiche specifiche, esso può essere utile ad escludere altre forme di fibrosi polmonari.

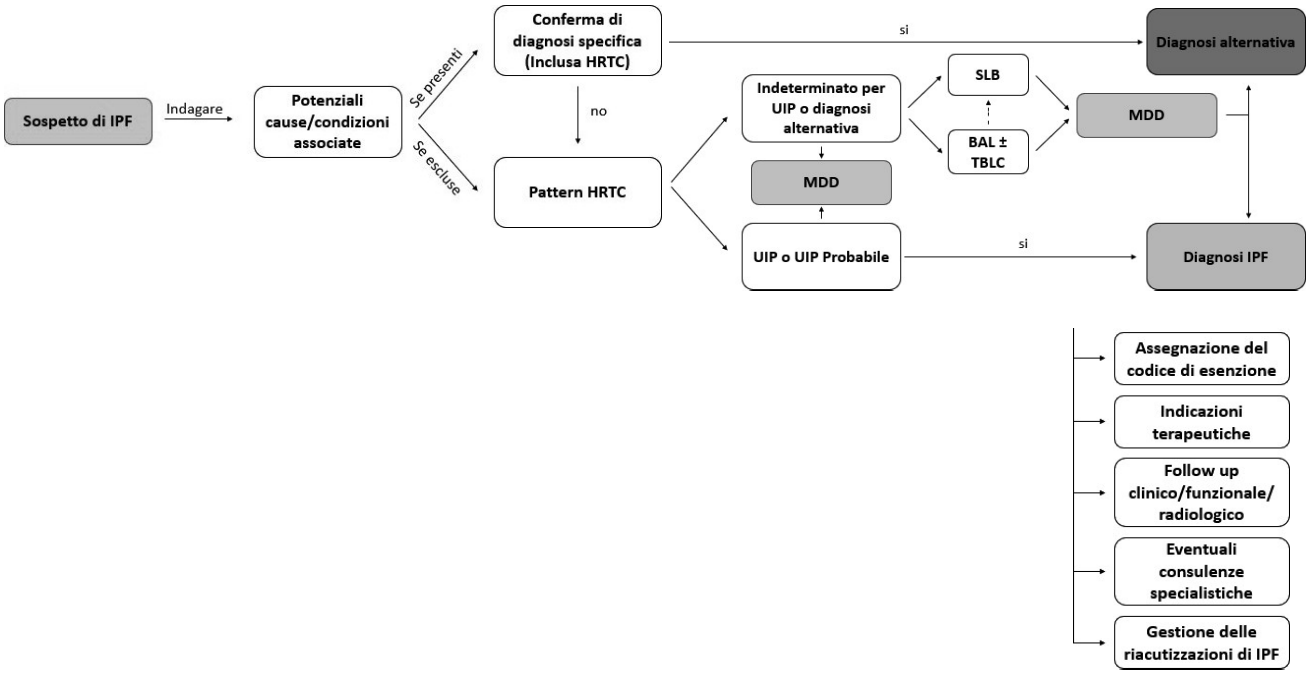
Criobiopsia Polmonare Transbronchiale (Transbronchial Lung Cryobiopsy, TBLC) E BIOPSIA CHIRURGICA (Surgical Lung Biopsy, SLB): Una diagnosi accurata di IPF è fondamentale per guidare decisioni terapeutiche e valutare la prognosi. Nella maggior parte dei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica, l'integrazione dei dati clinici, laboratoristici e radiologici in corso di discussione multidisciplinare permette di ottenere una diagnosi. Per un sottogruppo di pazienti, tuttavia, sulla base di questi dati non è possibile porre una diagnosi con sufficiente confidenza e può essere indicata una valutazione istologica del tessuto polmonare. L'aggiornamento delle linee guida Internazionali del 2022 suggerisce un approccio diagnostico più conservativo e simile ai pazienti con pattern HRTC UIP per i pazienti con un pattern HRTC di UIP Probabile nel giusto contesto clinico, il che significa che il campionamento polmonare dopo una MDD è meno probabile. Il campionamento polmonare è fortemente consigliato per il pattern HRTC Indeterminato per UIP e suggestivi di Diagnosi Alternativa.
La SLB viene generalmente ottenuta tramite toracoscopia ed è ad oggi considerata lo standard di riferimento. I campioni contengono strutture periferiche del lobulo polmonare secondario con una resa diagnostica attorno al 90%. Tuttavia, la SLB è associata ad una significativa morbilità e mortalità. Le ultime linee guida ufficiali ATS/ERS/JRG/ALAT 2022 consigliano la TBLC come alternativa meno invasiva della biopsia chirurgica sia per la ridotta comorbidità/mortalità sia perché le due tecniche di campionamento forniscono una confidenza diagnostica simile nel contesto di una MDD.
Il quadro istologico UIP, caratteristico della IPF, è identificato da 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. .La combinazione dei reperti istopatologici permette di classificare il pattern come: UIP, UIP Probabile, Indeterminato per UIP e suggestivo di Diagnosi Alternativa.

Indagini genetiche eventualmente estese ai familiari

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 Fibrosi Polmonare Idiopatica Familiare sia della IPF sporadica 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, ma al momento nessuno di essi è stato definitivamente validato per l'impiego clinico. Pertanto, lo studio delle mutazioni note associate alla IPF e la determinazione dei biomarcatori non sono al momento raccomandati nella pratica clinica.

FLOW-CHART riassuntiva



TERAPIA

Terapia specifica per IPF

Non esiste una terapia in grado di determinare la remissione completa della malattia; le attuali evidenze cliniche hanno rilevato l'importanza e l'efficacia di due molecole in grado di rallentarne la progressione, ridurre il rischio di riacutizzazioni e aumentare l'indice di sopravvivenza media dei pazienti, garantendo una migliore qualità di vita: il Pirfenidone e il Nintedanib. L'efficacia dei due farmaci è sovrapponibile e la a scelta di prescrivere pirfenidone o nintedanib è basata sul peso che possono avere gli eventuali effetti collaterali.

PIRFENIDONE: molecola anti-TGF β (fattore di crescita trasformante β) con proprietà pleiotropiche, sia antinfiammatorie che antifibrotiche.

I criteri AIFA di eleggibilità per la prescrizione di Pirfenidone sono: età > 40 e < 80, DLCO > 35%, FVC > 50%.
La somministrazione è controindicata in presenza di grave insufficienza renale (Clearance creatinine < 30 ml/min/h) o in caso di insufficienza epatica.
Il farmaco, inizialmente, verrà somministrato a dosi crescenti fino al raggiungimento della dose di mantenimento: 2403 mg/giorno (1 cp da 801 mg per 3 volte al giorno), associato ad una adeguata protezione cutanea in caso di esposizione solare.
I principali effetti collaterali sono nausea e rash cutanei, e, se presenti, è possible ridurre/sospendere temporaneamente oppure interrompere definitivamente il trattamento.

NINTEDANIB: inibitore aspecifico delle tirosin-chinasi intracellulari, responsabile della soppressione di diversi recettori coinvolti nel signaling cellulare, inclusi quello per il fattore di crescita dei fibroblasti (TGF-β r), per il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (EDGF r) e per il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF r).
I criteri AIFA di eleggibilità per la prescrizione di Nintedanib sono: età > 40, DLCO > 30%, FVC > 50%.
La somministrazione è controindicata in presenza di insufficienza epatica (Child Pugh B e C).
La dose raccomandata è 150 mg di nintedanib due volte al giorno somministrata a circa 12 ore di distanza.
Diarrea, nausea e vomito costituiscono i principali effetti collaterali. In considerazione della gravità è possible ridurre la dose, sospendere o interrompere definitivamente il farmaco.

Terapia di supporto per pazienti con IPF

La terapia della IPF si basa, oltre che sui farmaci indicati per contrastarne la progressione, anche su trattamenti sintomatici che dovrebbero favorire il controllo dei sintomi, i disturbi legati alla malattia e il trattamento di eventuali patologie concomitanti, quali:

- OSSIGENOTERAPIA SOTTO SFORZO E/O A RISPOSO se ipossiemico;
- FISIOTERAPIA RESPIRATORIA;
- GESTIONE DELLE COMORBIDITA' (reflusso gastroesofageo, ipertensione polmonare, malattie cardiovascolari, tromboembolismo, sindrome delle apnee ostruttive, cancro polmonare);
- SUPPORTO PSICOLOGICO;
- CURE PALLIATIVE per la gestione dei sintomi;

Terapia chirurgica

Il trapianto di polmone rappresenta una valida soluzione per le forme di IPF end stage con aspettativa di vita inferiore ai due anni.

FOLLOW UP

Le visite regolari di follow-up per i pazienti con IPF sono essenziali per valutare tempestivamente progressioni rapide della patologia, individuare e trattare prontamente le fasi di esacerbazione, riconoscere le comorbidità non adeguatamente controllate o eventi avversi associati al trattamento farmacologico.
Le Linee guida internazionali non stabiliscono in modo rigoroso la cadenza dei controlli, limitandosi a suggerire indicativamente un controllo ogni 4-6 mesi o prima se clinicamente indicato.
Gli esami previsti ad ogni controllo sono: Visita specialistica pneumologica, esami ematici generali, emogasanalisi arteriosa, prove di funzionalità respiratoria, misurazione della DLCO, 6-minute walking test.
Con cadenza annuale o prima su indicazione clinica si suggerisce di eseguire la HRCT del torace e l'Ecocolordoppler cardiaco con attenta valutazione di segni precoci di ipertensione polmonare.

Consulenze specialistiche

Sia la diagnosi sia il follow-up potrebbero richiedere la discussione ed il consulto di specialisti di diverse discipline. Gli specialisti più frequentemente coinvolti sono: radiologo, psicologo, fisiatra, reumatologo, cardiologo, chirurgo toracico, nutrizionista,

Riacutizzazione di IPF

I pazienti affetti da IPF possono andare incontro a fasi di riacutizzazione definite come "deterioramento della funzionalità respiratoria rapido e clinicamente significativo, da causa sconosciuta, associato a comparsa di opacità diffuse a tipo ground glass alla HRTC".
Il trattamento delle riacutizzazioni della IPF rimane empirico e le line guida Internazionali suggeriscono l'utilizzo di corticosteroidi.

Riferimenti bibliografici

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.
Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al.
Am J Respir Crit Care Med. 2022 May 1;205(9):e18-e47

The Role of Genetic Testing in Pulmonary Fibrosis: A Perspective From the Pulmonary Fibrosis Foundation Genetic Testing Work Group.
Newton CA, Oldham JM, Applegate C, Chest. 2022 Aug;162(2):394-405