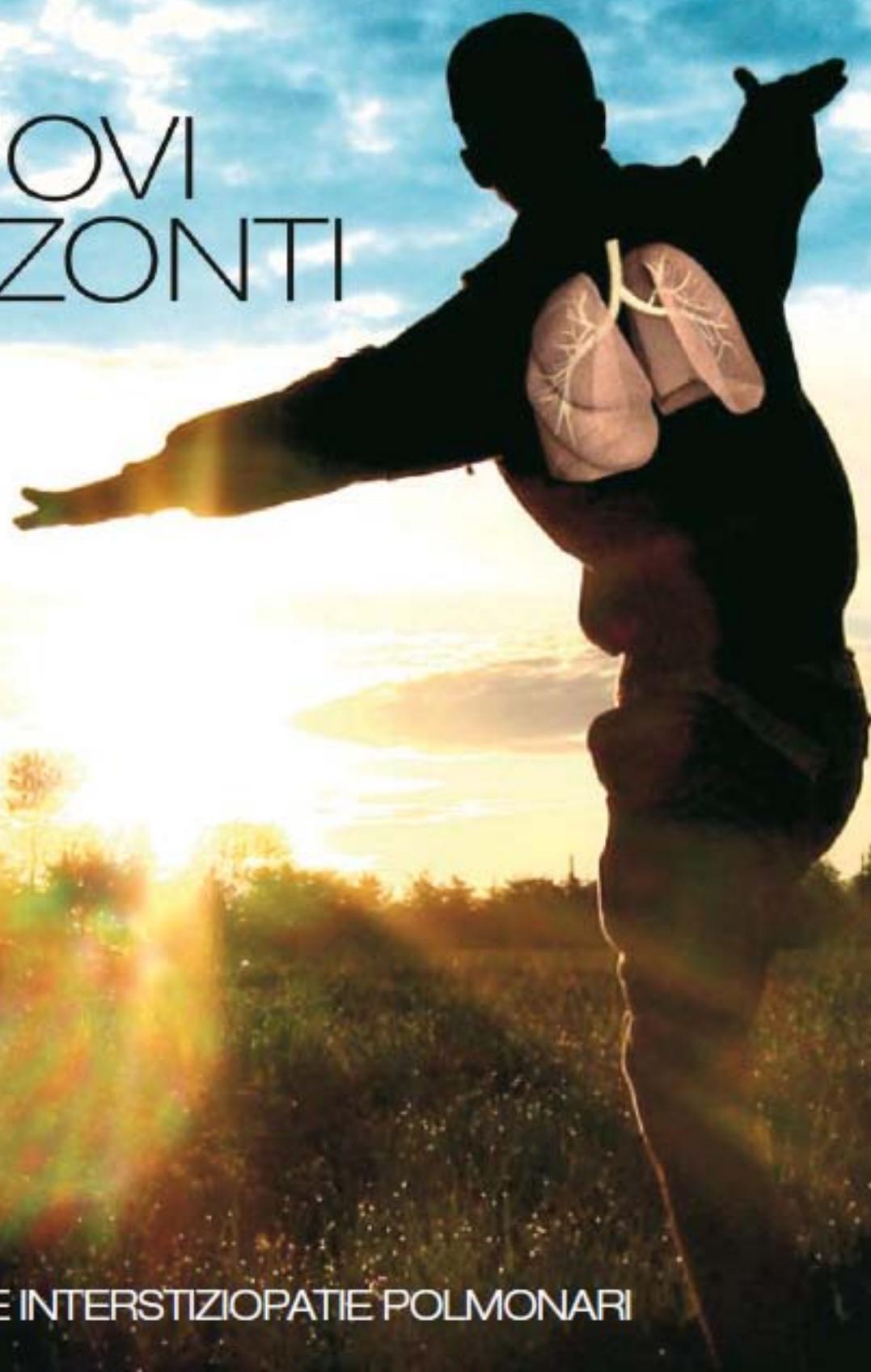


NUOVI ORIZZONTI



5

FUMO E INTERSTIZIOPATIE POLMONARI

a cura di Sandra Nutini, Venerino Poletti



AIPD
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOG
OSPEDALIERI

FUMO E INTERSTIZIOPATIE POLMONARI

a cura di Sandra Nutini (Firenze), Venerino Poletti (Forlì)

con la collaborazione di Flavio Allegri (Milano), Ferruccio Aquilini (Pisa),
Laura Carrozzi (Pisa), Michele Ciccarelli (Rozzano, MI), Corrado D'Andria (Castellaneta, TA),
Gianfranco Farinelli (Roma), Paola Martucci (Napoli), Francesco Pistelli (Pisa),
Rosastella Principe (Roma), Elisabetta Rosi (Firenze), Sara Tommasetti (Forlì),
Antonio Voza (Rozzano, MI)

1. Fumo e pneumopatie infiltrative diffuse: aspetti epidemiologici <i>Laura Carrozzi, Francesco Pistelli, Ferruccio Aquilini</i>	pag. 5
2. Danno polmonare indotto da fumo di tabacco e patogenesi delle interstiziopatie fumo-correlate <i>Paola Martucci</i>	» 13
3. Pneumopatie diffuse infiltrative correlate al fumo di sigaretta: an overview <i>Venerino Poletti, Sandra Nutini</i>	» 27
4. Istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans <i>Elisabetta Rosi</i>	» 35
5. Le polmoniti interstiziali fumo-correlate: polmonite interstiziale desquamativa e bronchiolite respiratoria con interstiziopatia polmonare <i>Gianfranco Farinelli</i>	» 45
6. Polmonite acuta eosinofila <i>Corrado D'Andria, Elisabetta Rosi</i>	» 63
7. Fumo di sigaretta e fibrosi polmonare idiopatica <i>Sara Tommasetti</i>	» 71
8. Rarità: sindrome di Goodpasture, proteinosi alveolare, artrite reumatoide <i>Flavio Allegri, Michele Ciccarelli, Antonio Voza</i>	» 83
9. Il trattamento del tabagismo <i>Rosastella Principe</i>	» 95

FUMO E PNEUMOPATIE INFILTRATIVE DIFFUSE: ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

Laura Carrozzi, Francesco Pistelli, Ferruccio Aquilini

*U.O. di Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria Universitaria, Dipartimento Cardio-Toracico,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

Introduzione

L'abitudine al fumo di tabacco, da un lato, e le Pneumopatie Infiltrative Diffuse (PID), dall'altro, rappresentano due rilevanti ed attuali problemi di interesse pneumologico: il primo per il suo persistente impatto e l'evidenza di effetti sanitari devastanti, le seconde per la rilevanza dell'impegno correlato alla gestione clinica e la percezione, in anni recenti, di un loro crescente incremento.

Se la conoscenza epidemiologica del fumo e dei suoi effetti ha raggiunto un livello notevole di certezze ¹, molto è invece ancora da definire relativamente alle PID ². Difficile è infatti quantizzare con precisione e completezza gli indicatori di mortalità e di morbilità dei quadri patologici che costituiscono questo gruppo di malattie; oscuri sono alcuni aspetti della loro storia naturale; ancora non chiari, o largamente da indagare, i possibili fattori causali e contribuenti ³, compreso il rapporto con l'esposizione a fumo di tabacco.

Obiettivo di questo capitolo è di affrontare il rapporto tra fumo e PID, focalizzandosi sugli aspetti epidemiologici del problema.

I dati epidemiologici delle PID

Classicamente, il ruolo dell'epidemiologia è quello di definire la distribuzione delle ma-

lattie e dei fattori associati a tale distribuzione al fine di identificarne le cause e di sviluppare un possibile approccio preventivo. Questo processo comporta la realizzazione di una serie di passaggi che comprendono: la misura dell'impatto della malattia in termini di prevalenza e incidenza, lo studio della sua distribuzione spaziale e temporale, l'identificazione dei determinanti ambientali e genetici, la validazione a livello di popolazione delle possibilità di diagnosi, l'identificazione e valutazione degli interventi preventivi. In tale senso, è particolarmente complesso parlare di epidemiologia delle PID ed alcune considerazioni devono essere premesse ³. Il primo importante punto critico è la definizione e la classificazione della patologia. Molte variazioni sono intercorse nel tempo e attitudini diverse esistono tra i diversi Paesi: questo rende complessa la raccolta di dati epidemiologici standardizzati e confrontabili. In secondo luogo, le fonti dei dati disponibili sono diverse tra loro: statistiche correnti, registri di malattia, studi di popolazione. Il significato e la completezza delle informazioni ricavabili da questi diversi approcci (spesso presenti solo in alcune realtà molto limitate) è variabile e non è semplice definire l'impatto epidemiologico globale della malattia così come stabilire adeguati confronti tra i dati ottenuti da fonti diverse tra loro. L'approccio più completo è

quello di osservare nel loro insieme le informazioni provenienti dalle diverse fonti di dati, sottolineando le necessità di modalità standardizzate di raccolta per nuove ipotesi di ricerca ³.

La prima base di dati è rappresentata dalle statistiche correnti: mortalità, ricoveri ospedalieri e, dove disponibili, dati provenienti dagli ambulatori dei Medici di Medicina Generale. Il vantaggio dell'uso di tali dati è la ubiquità della loro distribuzione; il limite maggiore è legato alla classificazione utilizzata (Classificazione Internazionale per le Cause di Morte, ICD versione IX o ICD X), che non riflette in modo univoco quella utilizzata in clinica e che è quindi fortemente influenzata dalle abitudini vigenti all'interno delle varie realtà territoriali e/o dalla attitudine del singolo codificatore. Il dato che ne emerge è spesso sottostimato. In un'analisi dei dati di mortalità condotta qualche anno fa ⁴, la PID veniva menzionata nel certificato di morte in meno del 50% dei pazienti con una diagnosi in vita. Altri studi hanno confermato questa sottostima, così come l'esistenza di una discrepanza (quantitativa e qualitativa) tra il dato di mortalità per PID derivante dalle statistiche correnti e quello ricavato dai dati dei registri di malattia ⁵. Un lavoro particolarmente informativo sull'andamento dei dati di mortalità per PID in alcuni Paesi del mondo, che tiene in considerazione anche l'eventuale effetto confondente attribuibile ai cambiamenti nei codici specifici introdotti con l'uso della ICD IX dal 1979 rispetto alla precedente versione (ICD VIII) ⁶, dimostrerebbe che la mortalità per Alveolite Fibrosante Criptogenetica (nomenclatura preferita dagli Autori inglesi per indicare la Fibrosi Polmonare Idiopatica) (cod 516.3) era in aumento in Inghilterra, Australia, Scozia e Canada, ma non in Nuova Zelanda e Germania; negli USA appariva bassa e in riduzione. La mortalità per Fibrosi Polmonare Post Infiammatoria (cod 515) era in aumento in tutti i Paesi tranne che in Nuova Zelanda e Germania, con il più alto

aumento ed il più alto valore in USA. In termini quantitativi il dato inglese si attestava per la Alveolite Fibrosante Criptogenetica intorno a 1,5 /100.000 abitanti mentre negli altri paesi il dato era inferiore (variando da 0,6 in Nuova Zelanda a 0,07 in Germania). Nel tentativo di fornire qualche dato italiano almeno in parte avvicinabile a questi valori, abbiamo raccolto i dati di mortalità resi disponibili dall'Agenzia Regionale di Sanità relativamente alla regione Toscana (dati forniti dall'Agenzia Regionale di Sanità Toscana, www.arsanita.it). Nella Figura 1 è possibile osservare i tassi standardizzati di mortalità, calcolati su un decennio, per alcune patologie interstiziali, compreso il gruppo delle pneumoconiosi legate all'esposizione professionale. L'analisi, dimostra un andamento in aumento della mortalità per il codice 515 nel suo complesso (Fibrosi Polmonare Post Infiammatoria) con valori che si attestano intorno a 1/100.000 abitanti: una tendenza alla riduzione si osserva per il codice 516 globalmente considerato (valore intorno a 0,2/100.000). La patologia pneumoconiosica professionale nel suo insieme (cod 500-505), si riduce sensibilmente e diviene quantitativamente meno importante di quella attribuibile ai quadri riconducibili alle fibrosi dette idiopatiche.

È interessante osservare la tendenza che emerge dall'analisi dei dati di dimissione ospedaliera, analizzati come proporzione di dimissioni (diagnosi principali) attribuibili agli stessi codici ICD IX sul totale delle dimissioni per malattie respiratorie. In generale, sempre in Toscana, gli andamenti appaiono rivolgersi nello stesso senso: riduzione delle pneumoconiosi, incremento dei quadri classificabili come idiopatici, stabilità di quelli post-infiammatori e stabile appare anche la quota di dimissioni attribuibili a sarcoidosi. Gli andamenti dei dati di dimissione si confermano anche su scala nazionale (Fig. 2); in termini dimensionali i singoli quadri comprendono quote variabili dall'8

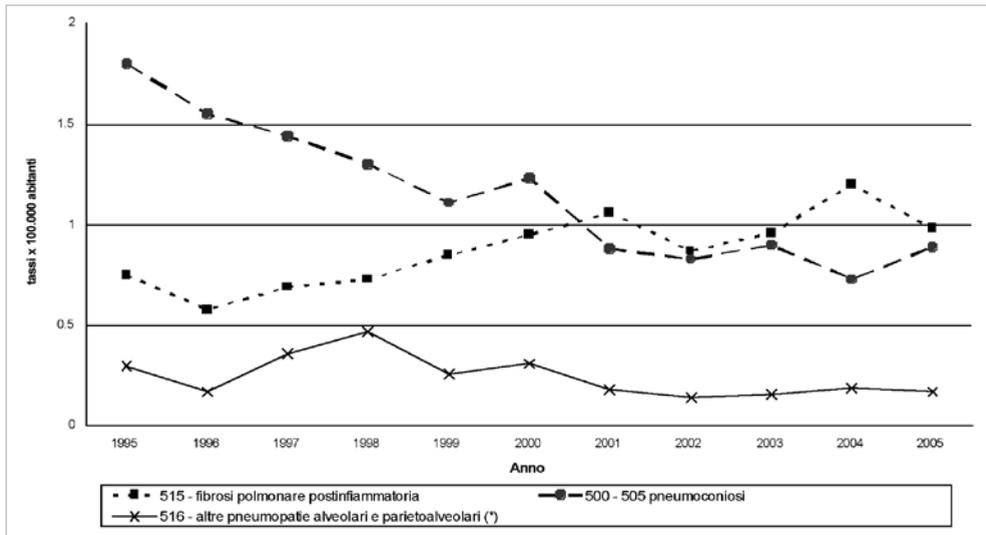


Figura 1. Mortalità per alcuni quadri di PID in Toscana.

Tassi standardizzati x 100.000 abitanti (anni 1995 - 2005).

Fonte: Centro Elaborazione Dati Statistici - Agenzia Regionale di Sanità Toscana

(cod 515) all'1,3 (pneumoconiosi) per mille dimissioni per malattie respiratorie in Italia. A fronte della relativa rarità delle PID nella popolazione generale e delle difficoltà ed incertezze legate alla diagnosi, i registri di popolazione malattia-specifici rappresentano la fonte più solida di dati epidemiologici, necessari per definire prevalenza e incidenza e per avanzare o definire ipotesi etiopatogenetiche⁵. I limiti principali dei registri sono legati alla variabilità della loro dimensione territoriale (nazionale, regionale, altro) ed alla possibilità di viziature (errori sistematici) attribuibili a diverse modalità di registrazione e di monitoraggio dei dati. Uno dei Registri di più lontana costituzione e solidità è quello esistente nel Nuovo Messico⁷, costruito con ricerca attiva e monitoraggio di più fonti di dati: ricoveri, mortalità, referti delle anatomie patologiche comprensivi dei dati autoptici. Secondo dati pubblicati circa un decennio fa, la prevalenza delle interstizio-patie nel loro insieme, compresa la sarcoidosi, era più alta nei maschi (81 per 100.000)

che nelle femmine (67 per 100.000); allo stesso modo l'incidenza era di 32 nuovi casi all'anno per 100.000 abitanti nei maschi e di 26 per 100.000 nelle femmine.

Il confronto prevalenza/incidenza dimostrava una sopravvivenza media di circa tre anni. I quadri più frequenti erano rappresentati dalle fibrosi post-infiammatorie e dalle idiopatiche (45% circa sul totale delle interstizio-patie). In una revisione successiva, i dati del registro americano venivano confrontati con quelli di altri registri europei (Belgio, Germania ed Italia) seppure costruiti con approccio diverso, condizionato all'invio di dati da parte delle strutture specialistiche pneumologiche⁸. In generale si osservava una notevole variabilità dei dati: sinteticamente i paesi che mostravano maggiore concordanza nei valori tra loro sono Belgio, Germania e Italia.

Dati norvegesi più recenti, raccolti su un periodo di 15 anni (fino al 1998), attestano un'incidenza annua di Fibrosi Polmonare Idiopatica pari a 5,0 per 100.000 ed una

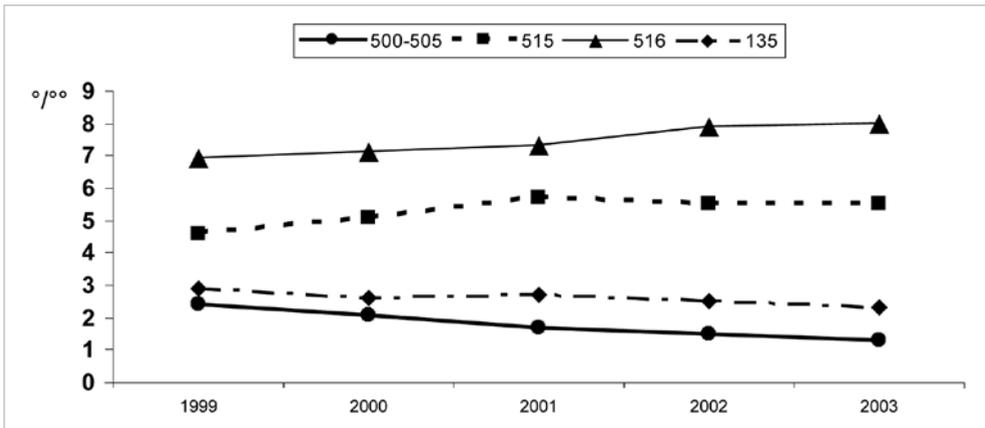


Figura 2. Diagnosi principali riportate nelle schede di dimissione ospedaliera in Italia negli anni 1999-2003 per alcuni quadri di PID. Il dato è espresso come proporzione (per 1000) di dimessi sul totale dei dimessi per malattie respiratorie in Italia.

Codici ICD-IX:

500-505, pneumoconiosi; 515, fibrosi polmonare post-infiammatoria; 516, altre pneumopatie alveolari e parietoalveolari (compresa la alveolite fibrosante idiopatica); 135, sarcoidosi.

Fonte: www.ministerosalute.it

prevalenza di 23 per 100.000⁹ e sono lievemente più elevati dei valori di incidenza pubblicati per la Spagna e relativi agli anni 1998-2000 (3,62 casi /100.000 all'anno)¹⁰. Un aggiornamento dei dati americani, volto a fornire informazioni generalizzabili su tutto il territorio statunitense¹¹, riporta un dato di prevalenza e incidenza stimata, relativo ai quadri di sola Fibrosi Idiopatica accertati con istologia o tomografia computerizzata toracica, pari a 14,0 e 6,9 per 100.000. Il dato varia con l'età (più elevato nei soggetti di età superiore a 75 anni), con il sesso (più elevato nei maschi). Un'analisi interessante che confronta l'andamento di incidenza e prevalenza per la forma idiopatica e per la sarcoidosi è stata recentemente eseguita nel Regno Unito¹², utilizzando un rete di raccolta dati computerizzata a partenza dai record dei Medici di Medicina Generale. Il tasso crudo di incidenza per la fibrosi idiopatica è pari al 4,6 per 100.000 ed è in aumento nel tempo (periodo 1991-2003). Il dato della

sarcoidosi è di 5,0 per 100.000, ma è stabile nel tempo. In termini assoluti la stima per la Fibrosi Idiopatica è di circa 4000 nuovi casi ogni anno in Inghilterra; l'aumento registrato non è attribuibile ad aumento di sopravvivenza per la malattia, mentre è ipotizzabile che cambiamenti nelle attitudini diagnostiche e di codifica possono giocare un ruolo.

Il fenomeno osservato in Inghilterra è segnalato anche in Italia dove la fonte di dati di riferimento è rappresentata dal registro RIPID (Registro Italiano Pneumopatie Infiltrative Diffuse)¹³, implementato dal 1998, con modalità di raccolta che sono divenute computerizzate e controllate dal 2000, e che riceve attualmente dati da 79 centri pneumologici distribuiti su 20 regioni per un totale di 3152 pazienti. Le diagnosi più frequentemente riportate sono la sarcoidosi (33,7%) e la Fibrosi Polmonare Idiopatica (27,4%); anche per i dati italiani il fenomeno del relativo aumento nel tempo dei casi idiopatici (non di sarcoidosi, che rimane stabile) viene correlato ad

una maggiore accuratezza diagnostica e una maggiore conoscenza della malattia.

L'associazione tra fumo e PID

Il coinvolgimento di agenti esterni quali determinanti di molti quadri di PID è suggerito da alcune evidenze, e l'interazione tra esposizione a *noxae* ambientali, da un lato, e fattori genetici o di suscettibilità individuale, dall'altro, rappresenta la base su cui si costruisce il possibile meccanismo patogenetico per lo sviluppo della malattia^{14 15}. In questo complesso processo, il ruolo del fumo di tabacco è potenzialmente importate ed una certo numero di studi, sperimentali e osservazionali, ne confermano la plausibilità biologica¹⁴. È anche possibile che in alcuni casi (come nelle forme interstiziali attribuibili a fattori professionali) diversi agenti esterni interagiscano tra loro, forse con un meccanismo di potenziamento; tale complesso aspetto non verrà di seguito considerato e ci si limiterà ad analizzare le forme di interstiziopatie non professionali.

Dal punto di vista epidemiologico, la dimostrazione di un preciso rapporto di causalità tra esposizione al fumo ed insorgenza dei singoli quadri patologici è resa difficile dalla relativa mancanza di dati e, soprattutto, di studi di tipo longitudinale. In alcuni lavori di revisione pubblicati nel 2001, la prevalenza di fumatori tra i pazienti affetti risultava uguale o superiore al 90% nel caso di Polmonite Interstiziale Desquamativa, Bronchiolite respiratoria, Istiocitosi a cellule di Langerhans; più variabile e inferiore era invece il dato relativo alla Fibrosi Polmonare Idiopatica (prevalenza riportata variabile dal 40 all'80%)^{16 17}. Questa, ed altre considerazioni, definivano le prime tre 'malattie interstiziali fumo-correlate'. Lavori successivi, che riportano dati raccolti da registri nazionali o internazionali con il supporto di studi sperimentali, confermerebbero la presenza

di una forte associazione per alcuni quadri ben definiti¹⁸.

Il rapporto con il fumo rimane invece abbastanza controverso per il quadro della Fibrosi Polmonare Idiopatica intendendo tale termine nell'accezione più generica, utilizzata prima del più recente consenso ATS/ERS sul sistema classificativo¹⁴. Nel *Surgeon General* del 2003¹ si conclude che "l'evidenza è inadeguata per inferire sulla presenza o assenza di un rapporto di tipo causale tra fumo attivo e fibrosi polmonare idiopatica". I risultati dei lavori¹⁹⁻²³ che, ad oggi, cercano di definire e quantizzare la forza di una possibile associazione (la maggior parte dei quali già citati nel rapporto americano) sono sintetizzati nella Tabella I.

Nei cinque lavori riportati l'abitudine al fumo si associa significativamente alla presenza di malattia, anche se in misura variabile; è da sottolineare però che, nonostante la generica concordanza dei risultati, i disegni di studio sono tutti di tipo caso-controllo, con una dimensione campionaria variabile. Nel tentativo di fornire un dato sintetico, una metanalisi¹⁴ è stata recentemente eseguita con questi dati considerando, ad uno ad uno, i possibili fattori ambientali associati alla fibrosi idiopatica: la stima di rischio per il fumo (espressa come *Odds Ratio*) è risultata essere significativa e pari a 1,58 (58% di probabilità in più di malattia in un fumatore rispetto ad un non fumatore) con una proporzione di rischio popolazione attribuibile del 49%, la più alta stima tra quelle calcolate per le altre esposizioni. Il valore di questa misura, tradotto in termini di sanità pubblica, significa che il 49% dei casi di Fibrosi Idiopatica potrebbe essere prevenuto eliminando l'esposizione al fumo. Ulteriore conferma del ruolo del fumo nella storia naturale della Fibrosi Idiopatica è la dimostrazione di una sua presenza come fattore contribuente allo sviluppo dei quadri, rari ma riconosciuti come entità nosologica, che hanno una aggregazione familiare^{24 25}. Tale

Tabella I. Associazione tra fumo e Fibrosi Polmonare Idiopatica.

Autore	Disegno di studio	OR [IC 95%]
Scott 1990 ¹⁹ UK	caso/controllo n = 40/106	1,11 [0,13-1,40]
Iway 1994 ²⁰ Japan	caso/controllo n = 86/172	2,94 [1,37-6,30]
Hubbard 1996 ²¹ UK	caso/controllo n = 218/569	1,57 [1,01-2,43]
Baumgartner 1997 ²² US	caso/controllo n = 248/491	1,60 [1,10-2,40]
Miyake 2005 ²³ Japan	caso/controllo n = 102/59	3,23 [1,01-10,84]

OR: Odds Ratio; IC 95%: Intervallo di Confidenza al 95%¹⁹⁻²³.

considerazione rafforzerebbe l'idea di un'interazione tra esposizione a fattori ambientali (primo fra tutti il fumo) e caratteristiche di suscettibilità individuale e/o genetica quale meccanismo patogenetico alla base di diversi quadri di PID.

È infine di interesse lo studio dei rapporti tra PID e cancro polmonare, osservazione segnalata già più di 50 anni fa^{26 27} e confermata successivamente^{28 29}. Come riportato in una revisione esaustiva sull'argomento, la prevalenza di tumore polmonare nei pazienti con PID era variabile nei diversi studi (arrivando fino al 48%) con valori di rischio relativo altrettanto variabili, seppure sempre indicativi della presenza di un'associazione tra le due patologie²⁶. Al contrario, un'analisi di dati di mortalità statunitensi³⁰, basata su un database di grandi dimensioni non confermava questa associazione, riportando che il riconoscimento nei certificati di morte della presenza di Fibrosi Polmonare Idiopatica nei casi di tumore polmonare era più bassa di quella riportata in tutte le cause di morte. Uno studio di popolazione sul rapporto tra Fibrosi Polmonare Idiopatica (Alveolite Fibrosante Criptogenetica) e tumore polmonare, ha analizzato i dati longitudinali raccolti

su una coorte di 890 pazienti e li confronta con quelli di 5884 controlli utilizzando il data base dei Medici Generalisti inglesi³¹. Tra i controlli la proporzione di tumore polmonare era del 0,9% ed era, come atteso, molto più elevata nei fumatori, con un chiaro effetto dose-risposta rispetto alla quantità di sigarette fumate. Nei soggetti con Fibrosi Polmonare il dato di prevalenza era pari al 4,4%; il rischio di cancro aumentava di sette volte nei casi (RR 8,25), ma l'associazione tra fibrosi e cancro appariva indipendente dall'abitudine al fumo né si osservava, tra i fumatori, una chiara correlazione quantitativa con il livello di esposizione al fumo. L'ipotesi interpretativa era che l'aumento del rischio di cancro sia legato al processo di infiammazione diffusa che cronicamente si produce nella fibrosi. Il problema rimane quindi dibattuto con dati che, con qualche eccezione, depongono per la presenza di un maggior rischio di cancro tra i soggetti con Fibrosi Polmonare Idiopatica. Il possibile meccanismo patogenetico, oltre all'ipotesi avanzata dagli Autori inglesi, potrebbe anche in questo caso coinvolgere l'esposizione e la suscettibilità ad un fattore di esposizione comune tra le due patologie quale, appunto, il fumo di tabacco³².

Conclusioni

Un'analisi precisa dell'epidemiologia delle PID è resa non semplice dalla presenza di alcuni problemi di ordine metodologico, legati alle variazioni dei sistemi e dei criteri classificativi e diagnostici ed alle modalità di raccolta dei dati. In generale, l'impressione che emerge dalla valutazione dei dati esistenti è di un complesso di patologie il cui impatto epidemiologico è in aumento con importanti differenze tra paese e paese. Il rapporto tra PID e il fumo di tabacco indubbiamente esiste ed è sicuramente mediato da meccanismi di suscettibilità e risposta individuale; anche in questo caso, la possibilità di una precisa quantificazione del rischio è ancora variabile da studio a studio.

Ulteriori indagini sono necessarie, da un lato, per monitorare l'andamento dei dati epidemiologici e per confermarne il reale incremento, dall'altro, per meglio definire i rapporti di causalità tra la malattia ed i suoi determinanti (compreso il fumo di tabacco) e per approfondire la conoscenza (e quindi la gestione) della sua storia naturale.

Bibliografia

- 1 U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: a Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004. www.cdc.gov/tobacco/sgr/index/.htm
- 2 Richeldi L, Abraham E. *Identifying patients with idiopathic pulmonary fibrosis: quality or quantity?* Am J Respir Crit Care Med 2007;175:976-7.
- 3 Anto JM, Cullinan P. *Clusters, classification and epidemiology of interstitial lung diseases: concepts, methods and critical reflections*. Eur Respir J 2001;18(Suppl 32):101s-6s.
- 4 Coultas DR, Hughes MP. *Accuracy of mortality data for interstitial lung diseases in New Mexico, USA*. Thorax 1996;51:717-20.
- 5 Demedts M, Wells AU, Anto JM, et al. *Interstitial lung diseases: an epidemiological overview*. Eur Respir J 2001;18(Suppl 32):2s-16s.
- 6 Hubbard R, Johnston I, Coultas DB, et al. *Mortality rates from cryptogenetic fibrosing alveolitis in seven countries*. Thorax 1996;51:711-6.
- 7 Coultas DR, Hughes MP. *The epidemiology of interstitial lung diseases*. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:967-72.
- 8 Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, et al. *Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries*. Eur Respir J 2001;18(Suppl 32):114s-8s.
- 9 von Plessen C, Grinde O, Gulsvik A. *Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community*. Respir Med 2003;97:428-35.
- 10 Lopez-Campos JL, Rodriguez-Becerra E & The Neumosur Task Group of the Registry of Interstitial Lung Diseases (RENIA). *Incidence of interstitial lung diseases in the south of Spain 1998-2000*. Eur J Epidemiol 2004;19:155-61.
- 11 Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. *Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:810-6.
- 12 Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. *Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK*. Thorax 2006;61:980-5.
- 13 Tinelli C, de Silvestri A, Richeldi L, et al. *The Italian registry for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2005;22:S4-S8.
- 14 Taskar VS, Coultas DB. *Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease?* Proc Am Thorac Soc 2006;3:293-8.
- 15 Garantzotis S, Scharz DA. *Host-environment interactions in pulmonary fibrosis*. Semin Respir Crit Care Med 2006;27:574-80.
- 16 Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, et al. *Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review*. Eur Respir J 2001;17:122-32.
- 17 Nagai S, Hoshino Y, Hayashi M, et al. *Smoking-related interstitial lung diseases*. Curr Opin Pulm Med 2000;6:415-9.
- 18 Arico M, Girschikofsky M, Genereau T, et al. *Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society*. Eur J Cancer 2003;39:2341-8.

- ¹⁹ Scott J, Jhonston I, Britto J. *What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust.* BMJ 1990;301:1015-7.
- ²⁰ Yway K, Mori T, Yamada N, et al. *Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure.* Am J Respir Crit Care Med 1994;150:670-5.
- ²¹ Hubbard R, Lewis S, Richards K, et al. *Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic pulmonary fibrosis.* Lancet 1996;347:284-9.
- ²² Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. and Collaborating Centers. *Cigarette smoking: a risk factor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis.* Am J Crit Care Med 1997;155:242-8.
- ²³ Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, et al. *Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan.* Am Occ Hyg 2005;49:259-65.
- ²⁴ Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. *Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia.* Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1146-52.
- ²⁵ Rosas IO, Ren P, Avila NA, et al. *Early interstitial lung disease in familial pulmonary fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med 2007;176:698-705.
- ²⁶ Raghu G, Nyberg F, Morgn G. *The epidemiology of interstitial lung disease and its association with lung cancer.* Brit J Canc 2004;91(Suppl 2):S3-S10.
- ²⁷ Callahan WP, Sutherland JC, Fulton JK, et al. *Acute diffuse interstitial fibrosis of the lung.* Arch Intern Med 1952;91:468-82.
- ²⁸ Stack BHR, Choo-Kang YFJ, Heard BE, et al. *The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis.* Thorax 1072;27:535-42.
- ²⁹ Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, et al. *Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer.* Thorax 1980;35:496-9.
- ³⁰ Wells C, Mannino DM. *Pulmonary fibrosis and lung cancer in the United States: analysis of the multiple cause of death mortality data.* South Med 1991;89:505-10.
- ³¹ Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. *Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis.* Am J Respir Crit Care Med 2000;161:5-8.
- ³² Samet JM. *Does idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk?* Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1-2.

DANNO POLMONARE INDOTTO DA FUMO DI TABACCO E PATOGENESI DELLE INTERSTIZIOPATIE FUMO-CORRELATE

Paola Martucci

U.O.C. di Broncologia e Urgenze Broncologiche, Centro di Prevenzione e Cura del Tabagismo,
A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli

Aspetti generali

Le malattie polmonari interstiziali (ILD) comprendono una vasta gamma di disordini fibrotici del polmone che colpiscono il parenchima polmonare. Circa 2/3 di esse non sono riconducibili a fattori causali noti (idiopatiche), mentre del restante 1/3 sono note le cause, sia endogene che esogene, che includono fattori ambientali/occupazionali, infezioni, farmaci e radiazioni.

Il fumo di tabacco nell'uomo è la causa principale di cancro del polmone e rappresenta inoltre il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di broncopneumopatia cronica ostruttiva: infatti circa il 10-15% di fumatori sviluppa una ostruzione clinicamente significativa¹⁻³.

Più recentemente il fumo è stato implicato come fattore causale nelle ILD⁴. Esso si associa infatti ad una varietà di modifiche istologiche e radiografiche del polmone anche diverse da quelle comunemente osservate nella patologia neoplastica polmonare o in quella ostruttiva cronica⁴⁻⁷.

Gli effetti del fumo di tabacco sullo sviluppo di ILD sono ancora scarsamente conosciuti. In parte ciò è dovuto alla rarità di alcune di queste malattie interstiziali che rende difficile stabilire con certezza il ruolo causale del fumo nella loro patogenesi. Tuttavia nell'ambito dei fattori di rischio per lo svi-

luppo di ILD, il fumo di tabacco rappresenta senza dubbi il più comune fattore di esposizione associato ad aumentato rischio di malattia⁸⁻¹¹.

Dati epidemiologici suggeriscono che il fumo di tabacco è agente causale correlato allo sviluppo di alcune malattie interstiziali polmonari come: *Respiratory Bronchiolitis-associated Interstitial Lung Disease* (RB-ILD), *Desquamative Interstitial Pneumonia* (DIP) e *Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis* (PLCH). Tali lesioni inoltre sono molto spesso descritte in riscontri autoptici di soggetti fumatori¹².

Un ruolo diretto del fumo di tabacco nella patogenesi di RBILD, DIP e PLCH è ulteriormente suggerito dai miglioramenti clinico-radiografici che spesso si verificano a seguito della cessazione tabagica, tanto da considerarla come la più importante e strategica opzione terapeutica. Una causa comune è inoltre suggerita dalla presenza di una combinazione di queste lesioni in alcuni dei soggetti fumatori affetti¹³.

Tuttora controverso è invece il ruolo del fumo di tabacco nella patogenesi della *Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (IPF). Esso sembra piuttosto agire come un fattore in grado di incrementare il rischio di sviluppo di IPF^{14,9}.

Nell'International Consensus Statement riguardante la diagnosi e il trattamento dell'IPF, gli Autori citano il fumo di sigaretta

come potenziale fattore di rischio per IPF¹⁵. Uno studio caso-controllo di IPF, comprendente 86 casi e 172 controlli, ha riportato *odds ratio* (OR) di 2,9 (95% CI: da 1,37 a 6,30; $p < 0,01$) nei fumatori rispetto ai non fumatori⁸.

Altri Autori hanno riportato una associazione statisticamente significativa tra lo sviluppo di IPF e il fumo di tabacco in uno studio caso-controllo condotto in Gran Bretagna (OR: 1,57, 95% CI: da 1,01 a 2,43; $p = 0,049$)¹⁶.

La probabilità di sviluppare IPF aumenta con il numero di *pack-years* come dimostra uno studio condotto negli Stati Uniti, nel quale, fumatori con una storia di fumo da 21 a 40 *pack-years*, avevano una OR di 2,3 (95% di CI, da 1,3 a 3,8)⁹.

Smoking-related ILD è un termine coniato per sottolineare la relazione tra RBILD, DIP, e PLCH in quanto malattie polmonari interstiziali eziologicamente correlate al fumo di tabacco¹⁷.

I meccanismi patogenetici che legano l'esposizione al fumo di tabacco a queste patologie non sono stati ancora ben chiariti¹⁸.

È verosimile che questi disordini si sviluppino in individui suscettibili a seguito di un insulto iniziale all'epitelio bronchiolare (bronchiolite) ed alveolare.

La bronchiolite respiratoria (RB) è un rilievo incidentale comune in biopsie polmonari o in rilievi autoptici di soggetti forti fumatori anche asintomatici. Macrofagi pigmentati per inclusioni antracotiche si accumulano nei bronchioli respiratori e negli alveoli adiacenti¹⁹ con un caratteristico quadro istopatologico di infiammazione peribronchiolare e fibrosi descritte per la prima volta nel 1974¹².

La RB è stata associata pressoché invariabilmente al fumo di tabacco. Il più ampio studio istopatologico ha riportato le caratteristiche cliniche e patologiche di 109 casi di RB che sono state identificate mediante revisione di 156 biopsie chirurgiche polmonari²⁰.

Dei campioni di biopsie polmonari, 107 avevano RB, incluso tutti gli 83 fumatori correnti e 24 su 49 ex-fumatori (49%). La RB persisteva per molti anni dopo la cessazione tabagica. Essa si manifestava 5 anni dopo la cessazione tabagica in 1/3 dei pazienti e addirittura, in un paziente, 32 anni dopo la data di cessazione. Esisteva una correlazione tra la storia di esposizione al fumo di tabacco (espressa in *pack-years*) e il livello di pigmentazione intracitoplasmatica dei macrofagi, e la presenza di fibrosi si associava ad un più elevato numero di *pack-years*. I dati conclusivi di questi e di altri studi sull'argomento definiscono che la RB è un marker altamente sensibile e specifico di esposizione al fumo di tabacco indipendentemente dal genere e dall'età dei pazienti. La velocità di scomparsa della RB dopo cessazione tabagica è piuttosto variabile. Studi seriali condotti sul BAL di soggetti con RB hanno mostrato, in alcuni casi, che sono necessari 3 anni perché i macrofagi pigmentati tornino ai livelli dei non fumatori^{21,22}.

Altri Autori²⁰ hanno osservato che un significativo numero di ex-fumatori non ha più rilievi di RB entro 1 anno dalla cessazione tabagica, mentre in altri casi vi è persistenza delle lesioni anche nelle decadi successive alla data di cessazione. Se queste sorprendenti variazioni di comportamento siano legate ad una differente responsività dei macrofagi dell'ospite, è ancora oggi un tema dibattuto. Ci si interroga inoltre se la RB debba solo essere considerata una semplice risposta ad una esposizione al fumo di tabacco o una vera e propria malattia, pur se limitatamente a dati istopatologici, in assenza di una clinica significativa.

Un identico stretto rapporto causale con il fumo di tabacco si registra anche nella RBILD. Nelle tre più estese raccolte di casi clinici^{17,23,24}, la pressoché totalità dei pazienti era costituita da fumatori con un ampio range di età e senza predilezione di genere.

Nella DIP la maggior parte dei pazienti è co-

stituita da fumatori, incluso 36 su 40 pazienti nella più estesa raccolta di casi ¹⁴, sebbene, rispetto alla RBILD, siano più frequenti tra le DIP i casi osservati in non fumatori.

Composizione del fumo di tabacco

Il fumo di tabacco è una miscela costituita da particelle liquide e solide in sospensione e può quindi essere definito come un aerosol concentrato nel quale si trova disperso materiale corpuscolato di piccolissime dimensioni, composto da una fase aeriforme (gas) e una fase corpuscolata (tar). Dalla grandezza delle particelle e dalla forza di aspirazione del fumo dipende la deposizione delle stesse, le più piccole delle quali penetrano profondamente nell'albero respiratorio fino ai bronchioli respiratori e agli alveoli. Il danno prodotto dal fumo di tabacco a tali livelli dipende dall'azione delle varie componenti del fumo. La composizione chimica del fumo di tabacco è complessa e variabile e dipende dalla qualità del tabacco, dalle lavorazioni cui è stato sottoposto e dal modo in cui viene fumato. Sono stati isolati 12.000 composti di cui circa 3800 sono stati identificati. Tra i principali: l'ossido di carbonio, l'acido cianidrico, gli ossidi di azoto, le aldeidi (come la nicotina), i fenoli, l'arsenico, gli elementi radioattivi, gli idrocarburi aromatici policiclici, ma anche minerali e altri costituenti inorganici derivati dal suolo, fertilizzanti, pesticidi. Dopo combustione, una certa quota di tali componenti inorganici viene vaporizzata e si ritrova nel fumo. Essa include cadmio, cromo, caolino, carbonati di calcio e potassio (impiegati questi ultimi come marker di esposizione al fumo nell'uomo), solfato di potassio, cloro e quarzo. Il fumo di tabacco inoltre contiene abbondanti quantità di radicali liberi dell'ossigeno (ROS), perossidi e perossinitriti, tutte molecole ossidanti sia in forma gassosa che particolata ^{25 26}.

I componenti del fumo di tabacco non sono tutti preesistenti, ma in massima parte si formano da composti precursori durante la combustione a temperature che variano dai 600 agli 800 gradi. La composizione chimica del fumo perciò dipende sostanzialmente da due ordini di fattori: la composizione chimica delle foglie di tabacco e le condizioni di combustione. Entrambi questi elementi sono a loro volta condizionati da molteplici altri fattori. Per quanto concerne la composizione chimica delle foglie, sono da tenere in particolare considerazione la selezione dei tabacchi e i metodi di coltivazione, i disinfettanti utilizzati, i processi di cura e di concia, l'aggiunta di sostanze a scopo umettante od aromatizzante. Per quanto riguarda le condizioni della combustione, particolare importanza rivestono la temperatura di combustione, la forza e la durata dell'aspirazione (che condizionano l'ossigenazione della combustione e indirettamente anche la temperatura della combustione), la lunghezza della sigaretta e del mozzicone, la presenza o meno del filtro e il tipo di filtro che ha una notevole importanza nel trattenere una parte dei costituenti del fumo. Anche nel fumo che si disperde nell'ambiente, nel periodo in cui il fumatore non aspira la sigaretta, e che va a costituire il fumo passivo, si ritrovano gli stessi composti che sono contenuti nel fumo aspirato.

Danno polmonare indotto dal fumo di tabacco e patogenesi delleILD

La cronica esposizione al fumo di tabacco può causare vari danni polmonari e malattie fumo-correlate nei fumatori con particolare suscettibilità al fumo stesso. Moltissimi studi sono stati pubblicati sulla chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ma solo pochi sulleILD fumo-correlate ²⁷.

Uno squilibrio nel sistema proteasi-antiproteasi come pure in quello ossidanti-antiossidan-

ti, a seguito dell'esposizione cronica al fumo di tabacco, potrebbero essere coinvolti nella patogenesi delleILD come già avviene nella COPD. Numerose cellule polmonari sono candidate a contribuire al danno polmonare infiammatorio incluso le cellule epiteliali ed alveolari, i fibroblasti e le cellule endoteliali. È stato dimostrato, ad esempio, che fibroblasti polmonari rilasciano fattori chemiotattici per i neutrofili e per i monociti in risposta ad un estratto di fumo e che inoltre sono in grado anche di modulare il reclutamento di cellule infiammatorie nel polmone²⁸.

È stato inoltre stabilito, sulla scorta di numerosi studi sul BAL, che la esposizione cronica al fumo causa un aumento dei macrofagi e neutrofili nel fluido epiteliale polmonare²⁹.

Reclutamento di cellule infiammatorie nel polmone periferico

I meccanismi alla base dell'afflusso di cellule infiammatorie e macrofagi nelle vie aeree periferiche indotto dal fumo di tabacco sono vari e oggetto di numerose revisioni³⁰⁻³⁴.

Il fumo di tabacco stimola l'attivazione del fattore di trascrizione nucleare NF- κ B nelle cellule polmonari epiteliali e nei macrofagi residenti, promuovendo la trascrizione di geni infiammatori come quelli per le chemochine, molecole di adesione e citochine proinfiammatorie³⁴⁻³⁵.

Le cellule polmonari secernono fattori chemiotattici per i macrofagi come MIP-1 e MIP-2³⁴⁻³⁶.

A loro volta i macrofagi rilasciano la metalloelastasi -12, un fattore essenziale per la secrezione di *Tumor necrosis factor α* (TNF- α) mediatore della chemiotassi di ulteriori macrofagi e neutrofili.

Il BAL dei soggetti fumatori contiene un numero di macrofagi alveolari 4-5 volte superiore a quello osservato nei non fumatori. I macrofagi dei fumatori dimostrano una inefficace fagocitosi di materiale inorganico contenuto nel fumo di tabacco, un fenotipo alterato e una lunga emivita³⁷⁻²².

I macrofagi dei fumatori producono molti più ROS (perossido di idrogeno e anione superossido) durante la fagocitosi rispetto alla controparte nei soggetti non fumatori³⁸.

L'identificazione delle precise componenti del fumo di tabacco che scatenano queste precoci risposte infiammatorie necessita di ulteriori delucidazioni.

In uno studio teso a valutare quali componenti del fumo di sigaretta inducessero danni polmonari, il lipopolisaccaride (LPS) contenuto nel tabacco e in alcune componenti del filtro, sono stati misurati sia nelle sigarette non fumate che nel fumo centrale o diretto (*mainstream*) e in quello laterale o ambientale (*sidestream*)³⁹.

LPS dotato di attività biologica (agisce da adiuvante stimolando una risposta immune) è stato ritrovato sia nel tabacco che nel filtro, e sia nel fumo *mainstream* che in quello *sidestream*. Ma fino ad ora si è solo ipotizzato che il LPS contenuto nel fumo di sigaretta possa contribuire alla patogenesi delle pneumopatie da fumo³⁹.

Altra ipotesi è che alcune componenti del fumo di tabacco, non ancora identificate, possano reagire con il plasma e la matrice extracellulare per formare addotti con molte delle proprietà degli advanced glycation end-products (AGEs) coinvolti nella patogenesi dei processi di invecchiamento. Nei fumatori, gli AGEs derivati dal fumo di tabacco si accumulano sulle lipoproteine plasmatiche a bassa densità, proteine strutturali presenti all'interno delle pareti vascolari. Tali processi potrebbero essere coinvolti nella patogenesi di malattie fumo correlate e anche dell'IPF, patologia fibrotica polmonare prevalente nella fascia di età avanzata⁴⁰.

Effetti infiammatori: ruolo delle polveri inorganiche

È noto che la inalazione di particelle di materiale inorganico (da fumo, da inquinamento ambientale) può determinare una risposta infiammatoria e fibrosi a livello polmonare.

I macrofagi dei fumatori contengono, come già accennato, inclusioni citoplasmatiche brunastre che si ritiene siano il prodotto del fumo di tabacco. Studi di microscopia elettronica (ME) sono stati condotti in passato sugli atipici macrofagi polmonari isolati da fumatori ⁴¹.

Le inclusioni di aspetto aghiforme al microscopio ottico, mostravano invece in ME una struttura cristallina di forma esagonale. In spettrometria a raggi X, queste inclusioni macrofagiche dimostravano di contenere silicato di alluminio o caolinite ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{SiO}_2$) che è un comune costituente dei terreni argillosi ⁴².

Studi *in vitro* con macrofagi polmonari di guinea pigs e modelli animali *in vivo* di inalazione di caolinite hanno ben documentato la natura respirabile di questo composto inorganico ed hanno riprodotto lo sviluppo delle caratteristiche inclusioni dei macrofagi ^{41 43 44}.

In un modello sperimentale murino di esposizione al fumo, l'accumulo di macrofagi atipici nelle vie aeree periferiche correlava con l'aumento delle dosi di caolinite presente nelle sigarette.

In maniera interessante, la filtrazione della caolinite dal fumo mainstream, utilizzando un filtro Cambridge, riduceva il numero di macrofagi recuperati nel BAL a livelli simili a quelli osservati negli animali di controllo ⁴³.

La filtrazione porta ad un decremento sostanziale del contenuto in alluminio e caolino nei polmoni di topi esposti a fumo-filtrato, come dimostrato da tecniche di assorbimento atomico, diffrazione elettronica e microscopia a luce polarizzata. Il filtro Cambridge è un dispositivo che non filtra selettivamente la caolinite ed è possibile quindi che altre importanti polveri organiche/inorganiche contenute nel fumo di sigaretta possano venire rimosse.

Utilizzando uno spettrometro a raggi X, alcuni Autori hanno dimostrato che nove popolari marchi di sigaretta contenevano alti livelli di caolinite. Dato che quest'ultima è un co-

stituente comune dei terreni argillosi, è stato proposto che le piante di tabacco potrebbero assorbire caolinite dai terreni durante la coltivazione, con deposizione successiva nelle foglie della pianta ⁴¹.

Due studi hanno dimostrato livelli misurabili di alluminio e silicati nelle foglie e nello stelo della pianta di tabacco ^{45 46}.

Vi è evidenza, poi, che il silicato di alluminio fosse in passato introdotto nel tabacco durante le varie tappe di processazione e di manifattura dello stesso ^{41 47 48}, allo scopo di legare il catrame ed altri potenziali carcinogeni in maniera da ridurre la inalazione ^{49 50}. E' stata inoltre dimostrata la presenza di silicato di alluminio nei fogli di tabacco e nel tabacco ricostituito in 12 marchi popolari di sigari ⁴⁷.

L'origine del silicato di alluminio e di altro particolato inorganico in questi fogli di tabacco era attribuita all'aggiunta di bentonite, argilla, fibre di vetro, e diatomee durante i processi di manifattura ⁴⁷. Secondo questi studi quindi, la elevata concentrazione di residui inorganici nel fumo di tabacco è in gran parte dovuta al naturale contenuto di silicati nella pianta del tabacco.

Dal 1985 le compagnie statunitensi del tabacco sono tenute a fornire al *US Department of Health and Human Services* una lista di additivi del tabacco e delle altre componenti delle sigarette impiegate durante la manifattura ⁵¹.

Dal 1993 al 1994 il caolino è stato classificato dall'*Occupational Safety and Health Administration* come "materiale particolato dannoso" con capacità di deposizione nei polmoni, e ne venivano anche regolati i limiti di esposizione nei lavoratori dell'industria generale, nel settore delle costruzioni e nei cantieri navali ⁵².

La più recente lista di additivi fornita dalle compagnie del tabacco nel 2002 non riporta il caolino e la caolinite come additivi del tabacco e degli altri componenti delle sigarette come filtri, carta e inchiostro. Ma fuori

dagli Stati Uniti, il caolino è ancora usato come componente della carta che riveste il filtro della sigaretta. Rimane da chiarire se le precedenti pratiche di addizione della caolinite durante la manifattura possono spiegare le osservazioni di caolinite nei macrofagi alveolari pigmentati alveolari dei fumatori. Futuri studi dovrebbero essere indirizzati ad analizzare l'attuale contenuto di caolinite nei terreni argillosi di coltivazione, nelle piante di tabacco, nei maggior marchi di sigarette e infine dei macrofagi alveolari dei fumatori. Non vi sono molti dati a disposizione sugli effetti dei filtri di sigarette sulla reale filtrazione della caolinite. Essi sono generalmente composti da circa 12.000 fibre di acetato di cellulosa tenuti insieme da additivi collanti. Si tratta di dispositivi in grado di filtrare fibre e determinare la precipitazione di particelle di carbone durante la combustione e la inalazione del fumo. In realtà particelle di carbone tra 5 e 30 μm sono state riscontrate nel fumo mainstream nonostante il filtro⁵³. Le particelle di caolinite hanno un diametro o asse maggiore che varia da 0,02 a 5 μm ⁴¹. Pertanto è verosimile che i filtri di sigaretta non siano in grado di bloccare efficacemente la caolinite durante la inalazione del fumo. Un modello umano di esposizione alla caolinite è rappresentato dalla caolinosi, una pneumoconiosi nodulare e fibrotica che mima altre malattie polmonari fibrotiche indotte da polveri come la silicosi. Si tratta di una malattia professionale associata all'estrazione e ai processi di trasformazione del caolino e della caolinite impiegati nell'uso commerciale nell'industria di ceramica, adesivi, gomma, plastica^{54,55}. Si ipotizza che il tabacco delle sigarette possa rappresentare un efficace veicolo per la inalazione di caolinite a livello polmonare. Una volta inalata, la sostanza si deposita verosimilmente nei bronchioli terminali, laddove essa promuove la chemiotassi e l'accumulo di macrofagi alveolari. Come effetto di tale coinvolgimento cellulare e della risposta

infiammatoria ad esso connessa si sviluppa una bronchiolite nelle vie aeree distali^{12,20}.

Ulteriori osservazioni a supporto del ruolo della caolinite nello sviluppo dei malattie fibrotiche polmonari deriva dallo studio della RBILD in cui il pattern istologico è simile a quello della RB, con accumulo bronchiolocentrico di macrofagi pigmentati, ma in cui vi è anche una fibrosi "stellata" che si estende dai bronchioli respiratori alle pareti alveolari circostanti. Piuttosto recentemente è stato proposto che la RBILD possa essere la manifestazione di inalazione di caolinite contenuta nel fumo di sigaretta⁵⁶. È interessante notare che un precoce enfisema centrolobulare è stato riportato, mediante studio HRTC, in oltre il 57% dei pazienti con RBILD⁵⁷, alla luce del fatto che la caolinite è stata di recente chiamata in causa nella patogenesi della COPD⁵⁸.

I risultati di una recente analisi⁵⁹ condotta su biopsie polmonari di soggetti fumatori, allo scopo di studiare le relazioni intercorrenti tra fumo, RB, presenza di polveri inorganiche nel tessuto polmonare e fibrosi interstiziale., ha dimostrato che silicato di alluminio, silice, titanio e talco rappresentano il 96,5% del particolato totale identificato nei tessuti polmonari. Sono inoltre state identificate particelle contenenti uno o più elementi metallici o leghe metalliche come alluminio, acciaio (cromo + ferro), ferro, cromo, cromo + silice, titanio + ferro, antimonio.

Alcune di queste associazioni di elementi suggeriscono una esposizione a sorgenti di polveri inorganiche diverse da quelle presenti nel fumo di sigaretta, che può essere ascritta ad un contatto con prodotti dell'acciaio, prodotti di saldatura o colori (piombo + titanio). Gli Autori affermano che in soggetti fumatori, l'inalazione di polveri inorganiche differenti da quelle riscontrabili nel fumo stesso, rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di fibrosi polmonare ed ipotizzano che tra i fumatori con incrementata esposizione a polveri minerali

vi sia una maggiore probabilità di sviluppare una fibrosi identificabile istologicamente rispetto a coloro che non sono esposti. Il fumo di sigaretta potrebbe in questi casi agire non in maniera diretta ma piuttosto attraverso la riduzione cronica della clearance del materiale particolato, modulando l'entità della risposta infiammatoria a tali componenti inorganiche.

Fumo e danno parenchimale polmonare da stress ossidativo

Numerosi studi suggeriscono che lo squilibrio di sostanze ossidanti/antiossidanti nel tratto respiratorio inferiore giochi un ruolo nella patogenesi e nella progressione della IPF, prototipo della polmonite interstiziale idiopatica. Le più importanti specie reattive dell'ossigeno (ROS) sono: l'anione superossido (O_2^-), il radicale idrossilico (OH^\cdot), l'ossido nitrico (NO) e il perossido di idrogeno (H_2O_2). Ossidanti esogeni, incluso il fumo di tabacco, incrementano la produzione di ossidanti sia in maniera diretta sia attraverso l'attivazione di cellule infiammatorie a loro volta in grado di generare radicali liberi. Si stima che la quantità di radicali liberi introdotta con il fumo di tabacco sia dell'ordine di 10^{13} - 10^{18} radicali /sigaretta fumata. Si possono distinguere due differenti gruppi di radicali liberi del fumo: radicali a lunga emivita presenti nelle fase tar e a breve emivita nella fase gas. Il principale costituente della fase tar è il complesso chinone-idrochinone, un sistema ossidoriduttivo molto attivo. La fase acquosa del condensato del fumo di sigaretta può essere sottoposto al ciclo ossidoriduttivo per un periodo di tempo considerevole nel fluido di rivestimento epiteliale dei fumatori. La fase tar è anche un efficace chelante metallico in cui il ferro viene chelato per produrre il complesso tar-semichinone + tar- Fe^{2+} che può generare continuamente H_2O_2 . La fase gas del fumo contiene alte concentrazioni di ossidanti/radicali liberi ($> 10^{15}$ molecole per puff), dotati di una reattività di

gran lunga superiore ai radicali della fase tar, come O_2^- e NO. La vita dei radicali liberi è molto breve e si svolge nelle immediate vicinanze della sede di produzione. Tuttavia, se non sono subito neutralizzati da un accettore fisiologico, essi attaccano i diversi costituenti cellulari.

I radicali liberi esplicano la loro attività tossica solo quando sono prodotti con una velocità o in una quantità tale da non poter essere inattivati dai sistemi di difesa della cellula. In questo caso, sono in grado di reagire con tutti i componenti delle cellule e della matrice cellulare, determinando una condizione chiamata "stress ossidativo".

Oltre a questi meccanismi diretti, il fumo di sigaretta incrementa lo stress ossidativo nel polmone mediante il reclutamento di cellule fagocitarie che rilasciano ROS.

Le maggiori vie enzimatiche che possono essere attivate per generare ROS nel polmone umano includono la nicotinamide adenin dinucleotide fosfato (NADPH), la mieloperoxidasi (MPO), la catena di trasporto degli elettroni mitocondriale e la xantina ossidasi(XAO) ^{60 61}.

Anche i citocromi microsomiali possono generare ROS e queste reazioni ossido-riduttive possono essere legate strettamente al fumo. Delle migliaia di composti presenti nel fumo di tabacco, infatti, molti sono sottoposti ad attivazione metabolica ad opera del sistema citocromo-ossidasi (CYP).

Differenze interindividuali nella espressione di questi enzimi possono contribuire al rischio di sviluppo di malattie interstiziali polmonari o di altre malattie iniziate da agenti che necessitano di una attivazione metabolica ⁶².

Una serie di specie reattive dell'azoto (RNS) come il perossinitrito ($OONO^\cdot$), possono generarsi dalla reazione di O_2^- e ossido nitrico (NO). La maggior parte di NO è prodotta dalla forma inducibile di ossido nitrico sintetasi (iNOS), specialmente durante gli stati infiammatori del polmone. L'ossido nitrico

(NO) aumenta nel tratto respiratorio inferiore dopo inalazione di fumo di sigaretta e può essere un candidato per la patogenesi delle ILD mediata da sostanze ossidanti⁶³.

Le principali difese antiossidanti del polmone includono: 1) antiossidanti a basso peso molecolare (glutazione, vitamine, acido urico) 2) mucine 3) proteine metallo-chelanti (transferrina, lactoferrina, metallothioneina), 4) superossido dismutasi (SODs): (manganese SOD mitocondriale [MnSOD], rame-zinco SOD intracellulare [CuZnSOD] ed extracellulare (ECSOD), 5) enzimi che decompongono H₂O₂ (numerosi enzimi associati al glutazione, catalasi), 6) sistemi di detossificazione enzimatica (glutazione-S-transferasi) 7) altri sistemi regolatori dello stato ossido-riduttivo (sistema tioredoxina-peroxiredoxina e glutaredoxina). Questi enzimi sono localizzati in specifici tipi cellulari, come le cellule epiteliali bronchiali ed alveolari e i macrofagi alveolari, ma possono essere anche extracellulari. L'induzione di questi enzimi antiossidanti, dopo un insulto polmonare, può proteggere il polmone e promuovere una normale riparazione. Al contrario, una inadeguata attivazione (per alterazione dei meccanismi di trascrizione genica) o l'inattivazione di tali enzimi, può contribuire alla progressione della fibrosi polmonare. Il fumo di sigaretta riduce anche le capacità antiossidanti sia intra che extracellulari, incluso acido ascorbico, acido urico, α -tocoferolo e β -carotene⁶⁴.

Una esposizione acuta al fumo di sigaretta riduce i livelli di glutazione mediante riduzione di attività della glutazione perossidasi e della glucosio-6 fosfato deidrogenasi nelle cellule alveolari di II tipo, negli eritrociti e nel lining epiteliale. Al contrario, una esposizione cronica al fumo incrementa i livelli di glutazione⁶⁵.

Il danno polmonare mediato da ossidanti

Le sostanze ossidanti possono attivare fattori di trascrizione genica correlati alla crescita

cellulare, alla morte cellulare e alla proliferazione fibroblastica.

Le cellule epiteliali alveolari rappresentano la prima linea di difesa verso l'ambiente esterno. Svolgono numerose funzioni come la produzione di surfactante, il rilascio di citochine che regolano i processi infiammatori, la generazione di fattori di crescita e proteine della matrice per promuovere i processi di riparazione, ed inoltre il rilascio di proteasi e inibitori delle proteasi per regolare il turnover della matrice alveolare. Quando danneggiate, le cellule epiteliali alveolari partecipano ai processi di riparazione iniziando il reclutamento, la proliferazione e la differenziazione in nuove cellule alveolari. Alterazioni in queste cellule possono causare disordini architetturali e funzionali dell'epitelio alveolare in grado di interferire con la risoluzione del danno. L'esposizione al fumo di sigaretta può indurre un incremento della permeabilità epiteliale ma certamente l'effetto più deleterio è rappresentato dalla morte cellulare, per apoptosi o necrosi e tale effetto è mediato dallo stress ossidativo⁶⁷. Un recente studio ha mostrato che estratti acquosi di fumo inducono apoptosi a bassa concentrazione (< 5%) e necrosi a più alte concentrazioni (> 10%)⁶⁷.

I meccanismi molecolari che sottendono la morte cellulare fumo-indotta non sono ben conosciuti. Si è ipotizzato che il perossido di idrogeno attivi una via che, attraverso la deplezione di glutazione, porti ad attivazione di una sfingomielinasi Mg²⁺-dipendente e alla generazione di ceramide⁶⁸.

Tuttavia potrebbero essere coinvolti altri meccanismi come la attivazione di molecole di segnale: fattori di trascrizione nucleari NF- κ B, e *signal-regulated kinase* ERK1/ERK2. E ancora, la morte cellulare potrebbe essere mediata da una disfunzione mitocondriale dovuta al fumo⁶⁹.

La perdita delle cellule epiteliali prodotta dalla esposizione al fumo può essere superata dai processi di riparazione. Tuttavia il

fumo di sigaretta è in grado di inibire la capacità delle cellule epiteliali a migrare, proliferare, attaccarsi alla matrice extracellulare e riparare il danno ⁷⁰.

Così il fumo può determinare un danno polmonare non solo inducendo la morte delle cellule epiteliali, ma anche inibendo i processi di riparazione epiteliali e contribuendo alla disorganizzazione architetturale del parenchima polmonare.

Sostanze ossidanti (sia ROS che RNS) possono contribuire ad uno squilibrio proteasi-antiproteasi, mediante l'attivazione di metalloproteinasi ed inattivazione di inibitori delle proteasi, che attuali evidenze suggeriscono possa giocare un ruolo nella patogenesi della IPF. L'importanza delle proteasi nella patogenesi dell'IPF è stata sottolineata dal ritrovamento di una metallo proteinasi (*matrixin*, *matrix metalloproteinase 7* [MMP-7]), associata in maniera significativa con la fibrosi polmonare in modelli sperimentali animali ed anche sovraespressa nei polmoni di soggetti con IPF ^{71 72}.

L'inattivazione degli inibitori delle proteasi da parte di ROS e di RNS interessa gli inibitori delle metallo proteasi (TIMP-1), l' α_2 macroglobulina, e l'inibitore delle leucoproteasi secretorie (SLPI) ^{73 74}.

I processi ossidativi e quelli proteolitici possono interagire tra loro potenziandosi ed amplificando in tal modo un danno che sfocia in fibrosi.

Le sostanze ossidanti possono anche contribuire allo sviluppo di fibrosi polmonare per un loro effetto diretto sulle citochine e sui fattori di crescita. Uno di tali mediatori, il *transforming growth factor* β (TGF- β) è un regolatore chiave sia dei normali processi di riparazione ma anche di quelli aberranti caratteristici di molte malattie fibrotiche incluso le fibrosi polmonari. Il TGF- β infatti è il regolatore centrale del reclutamento, attivazione e differenziazione di miofibroblasti a loro volta capaci di produrre ossidanti ⁷⁵.

Fumo e patogenesi della PLCH

La PLCH è una non comune malattia che colpisce giovani adulti ^{76 77}.

La stretta relazione tra il fumo e la PLCH deriva dalla osservazione che la maggioranza di pazienti ha una storia attuale o pregressa di abitudine tabagica, che suggerisce un qualche ruolo patogenetico del fumo nella genesi di questa malattia. Il ruolo del fumo nello scatenare la PLCH è stato di recente sottolineato dal rilievo che molti bambini con la forma sistemica di *Langerhans cell histiocytosis* (LCH) che sviluppano PLCH nell'adolescenza o nell'età adulta, hanno iniziato a fumare prima dello sviluppo della malattia ⁷⁸. Inoltre, in un modello animale murino, è stato riportato un accumulo di clusters di cellule di Langerhans (LCs) nei polmoni esposti al fumo di tabacco, anche se questo studio non è stato poi riprodotto ⁷⁹.

La presenza di LCs, caratteristica della PLCH, è associata anche al fumo di tabacco in soggetti sani ed è stata segnalata anche in pazienti affetti da IPF. Nella PLCH tuttavia tali cellule formano dei tipici clusters e la distribuzione delle lesioni è peribronchiolare. Altri segni patologici strettamente associati al fumo di tabacco, possono essere presenti in pazienti con PLCH come pseudo DIP, RB e fibrosi intraluminali ⁸⁰.

Le LCs appartengono alla linea delle cellule dendritiche (DC) di derivazione midollare la cui principale funzione è quella di evocare una risposta T cellulare mediante la presentazione di antigeni. Sebbene le LCs siano estremamente disperse nel normale epitelio alveolare, esse si accumulano maggiormente negli alveoli di fumatori e pazienti con infiammazione polmonare soprattutto in aree di iperplasia epiteliale alveolare ^{81 82}.

La distribuzione delle lesioni nelle PLCH suggerisce che le modifiche del microambiente epiteliale bronchiolare, presumibilmente indotte dal fumo di tabacco sono essenziali per l'accumulo di LCs a livello

dei bronchioli, e verosimilmente, in questo processo, svolge un ruolo importante il rilascio di *granulocyte macrophage – colony stimulating factor* (GM-CSF) da parte delle cellule epiteliali dei bronchioli coinvolti⁸³. Altri mediatori prodotti dalle cellule delle vie aeree possono contribuire a questo processo. Ad esempio l'iperplasia delle cellule polmonari neuroendocrine, riportata in pazienti con PLCH determina la produzione di peptidi analoghi della bombesina che possono avere effetti mitogeni sui fibroblasti o proprietà chemiotattiche sulle cellule infiammatorie, potendo contribuire alla patogenesi della malattia anche se il loro preciso ruolo necessita di ulteriori chiarimenti⁸⁴⁻⁸⁶.

Una possibile spiegazione della distruzione delle pareti bronchiolari osservata nella PLCH è che le LCs si trovano in uno stato funzionale speciale, favorito dal microambiente circostante, ed inducono una risposta immune locale T cellulare con effetti citotossici sull'epitelio bronchiolare e sui tessuti polmonari adiacenti.

I dettagli riguardo a come il fumo di tabacco possa stimolare la formazione delle lesioni della PLCH rimangono comunque ancora imprecisi. È stata suggerita una risposta immune ad una componente del fumo di tabacco, ma, sorprendentemente, la proliferazione di linfociti ematici di pazienti con PLCH in risposta a glicoproteine del tabacco, appare ridotta rispetto ai controlli⁸⁷.

Più recentemente sono stati valutati gli effetti della nicotina sulla funzione delle DC riportandone sia effetti stimolatori che inibitori⁸⁸⁻⁸⁹.

Altra possibilità è che il fumo, causa comune di alterazioni dell'epitelio alveolare, possa essere un fattore predisponente. Lo sviluppo di lesioni bronchiolari di tipo iperplastico o displastico può essere coinvolto nell'accumulo e attivazione delle LCs e inoltre le cellule epiteliali possono esprimere neoantigeni trasformando se stesse nel target di una risposta immune. Tuttavia

la bassa incidenza della PLCH paragonata all'alta prevalenza di fumatori nella popolazione, suggerisce l'esistenza di fattori legati all'ospite che predispongono allo sviluppo della malattia la natura dei quali rimane da determinare⁹⁰.

Bibliografia

- 1 American Thoracic Society. *Cigarette smoking and health*. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:861-5.
- 2 Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. *The human costs of tobacco use*. N Engl J Med 1994;330:907-80.
- 3 Murin S, Hilbert J, Reilly SJ. *Cigarette smoking and the lung*. Clin Rev All Immunol 1997;15:307-36.
- 4 Ryu JH, Colby TV, Hartman TE. *Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review*. Eur Respir J 2001;17:122-32.
- 5 Aubry MC, Wright JL, Myers JL. *The pathology of smoking-related lung diseases*. Clin Chest Med 2000;21:11-35.
- 6 Mastora I, Remy-Jardin M, Sobaszek A. *Thin-section CT finding in 250 volunteers: assessment of the relationship of CT findings with smoking history and pulmonary function test results*. Radiology 2001;218:695-702.
- 7 Remy-Jardin M, Edme JL, Boulenguez C, et al. *Longitudinal follow up study of smoker's lung with thin section CT in correlation with pulmonary function tests*. Radiology 2002;222:261-70.
- 8 Iwai K, Mori T, Yamada N, et al. *Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure*. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:670-75.
- 9 Baumgartner KB, Samet J, Stidley CA, et al. *Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:242-8.
- 10 Nagai S, Kitaichi M, Hamada K, et al. *Hospital-based historical cohort study of 234 histologically proven Japanese patients with IPF*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999;16:209-14.
- 11 Hubbard R, Johnston I, Britton J, et al. *Survival in patient with cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study*. Chest 1998;113:396-400.

- 12 Niewoehner D, Klinerman J, Rice D. *Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers*. N Engl J Med 1974;291:755-8.
- 13 Vassallo R, Jensen EA, Colby T, et al. *The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. High-resolution CT, histologic, and functional correlations*. Chest 2003;124:1199-205.
- 14 Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. *Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia*. N Engl J Med 1978;298:801-9.
- 15 King Jr TE, Costabel U, Cordier JF et al. *Idiopathic pulmonary fibrosis. Diagnosis and treatment. International Consensus Statement*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646-64.
- 16 Hubbard R, Lewis S, Richard K, et al. *Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis*. Lancet 1996;347:284-9.
- 17 Moon J, du Bois RM, Colby TV, et al. *Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease*. Thorax 1999;54:1009-14.
- 18 Selman M. *The spectrum of smoking-related interstitial lung disorders: the never-ending story of smoke and disease*. Chest 2003;124:1185-7.
- 19 Colby TV. *Bronchiolitis. Pathologic considerations*. Am J Clin Pathol 1998;109:101-9.
- 20 Fraig M, Shreesha U, Saviel D, et al. *Respiratory bronchiolitis. A clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never smokers*. Am J Surg Pathol 2002;26:647-53.
- 21 Agins RM, Rutman A, Knight RK, et al. *Human pulmonary alveolar macrophages with smokers' inclusions: their relation to the cessation of cigarette smoking*. Br J Exp Pathol 1986;67:407-13.
- 22 Marques LJ, Teschler H, Gazman J, et al. *Smoker's lung transplanted to a non-smoker. Long-term detection of smoker's macrophages*. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1700-2.
- 23 Myers JL, Veal Jr CF, Shin MS, et al. *Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases*. Am Rev Respir Dis 1987;135:880-4.
- 24 Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. *Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia*. Mayo Clin Proc 1989;64:1373-80.
- 25 Pryor VVA. *Biological aspects of cigarette smoke, and the smoke from plastics: the use of electron spin resonance*. Free Radic Biol Med 1992;13:659-76.
- 26 Church DF, Prior WA. *Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications*. Environ Health Perspect 1985;64:111-26.
- 27 Rahman I, Skwarska E, Henry M, et al. *Systemic and pulmonary oxidative stress in idiopathic pulmonary fibrosis*. Free Radic Biol Med 1999;27:60-89.
- 28 Sato E, Koyama S, Takamizawa A, et al. *Smoke extract stimulates lung fibroblasts to release neutrophil and monocyte chemotactic activities*. Am J Physiol 1999;277:L1149-L1157.
- 29 Nagai S, Izumi T. *Bronchoalveolar lavage. Still useful in diagnosing sarcoidosis?* Clin Chest Med 1997;18:787-97.
- 30 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1256-76.
- 31 Barnes PJ. *New concept in chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Rev Med 2003;54:113-29.
- 32 Saetta M, Turato G, Maestrelli P, et al. *Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1304-9.
- 33 Shapiro SD. *Evolving concepts in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease*. Clin Chest Med 2000;21:621-32.
- 34 Snider GL. *Understanding inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the process begins*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1045-6.
- 35 Churg A, Wang RD, Tai H, et al. *Macrophage metalloelastase mediates acute cigarette smoke-induced inflammation via tumor necrosis factor- α release*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1083-9.
- 36 Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, et al. *Requirement for macrophage elastase for*

- cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 1997;277:2002-4.
- 37 Skold CM, Lundahl J, Hallden G, et al. *Chronic smoke exposure alters the phenotype pattern and the metabolic response in human alveolar macrophages*. *Clin Exp Immunol* 1996;106:108-13.
- 38 Hoidal JR, Fox RB, LeMarbre PA, et al. *Oxidative metabolism of alveolar macrophages from young asymptomatic cigarette smokers: increased superoxide anion release and its potential consequences*. *Chest* 1980;77:270-1.
- 39 Hasday JD, Bascom R, Costa JJ, et al. *Bacterial endotoxin is an active component of cigarette smoke*. *Chest* 1999;115:829-35.
- 40 Nicholl ID, Bucala R. *Advanced glycation endproducts and cigarette smoking*. *Cell Mol Biol Noisy le Grand* 1998;44:1025-33.
- 41 Brody AR, Craighead JE. *Cytoplasmic inclusions in pulmonary macrophages of cigarette smokers*. *Lab Invest* 1975;32:125-32.
- 42 Morgan WK, Donner A, Higgins IT, et al. *The effects of kaolin on the lung*. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:813-20.
- 43 Matulionis DH, Yokel RA. *Murine lung response to kaolin conveyed by cigarette smoke*. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988;413:227-37.
- 44 Matulionis DH, Simmerman LA. *Chronic cigarette smoke inhalation and aging in mice: 2. Quantitation of the pulmonary macrophage response*. *Exp Lung Res* 1985;9:309-26.
- 45 Tate FGH, Whalley K. *The spectrographic analysis of tobacco ash*. *Analyst* 1940;65:587-93.
- 46 Darkis FR, Baisden LA, Gross PM, et al. *Flue-cured tobacco: chemical composition of rib and blade tissue*. *J Indust Eng Chem* 1952;44:297-30
- 47 Langer AM, Mackler AD, Rubin I, et al. *Inorganic particles in cigar smoke*. *Science* 1971;174:585-97.
- 48 Johnstone RW, Plimmer JR. *The chemical constituents of tobacco and tobacco smoke*. *Chem Rev* 1959;59:885-927.
- 49 Choux R, Pautrat G, Viallat J, et al. *Inorganic cytoplasmic inclusions in alveolar macrophages: the role of cigarette smoking*. *Arch Pathol Lab Med* 1978;102:79-83.
- 50 Gary WW. *Process for affixing particulated mineral-type material to tobacco*. *Patent Office* 3, 0-46,996. 1962,1-6 U.S. Minerals & Chemicals Phillip Corporation.)
- 51 J. Reynolds Tobacco Company. *Tabacco companies' combined ingredients list for the Department of Health and Human Services* (2002). www.rjrt.com/smoking/ingredientsCover.aspx. September 23,2005.9
- 52 National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH),2004. *The Registry of Toxic Effects of Chemical Substances: clay(Kaolin)*. www.cdc.gov/niosh/rtecs/gf197d64.html
- 53 Pauly JL, Mepani AB, Lesses JD, et al. *Cigarettes with detective filters marketed for 40 years: what Philip Morris never told smokers*. *Tob Control* 2002;11(Supp. 19):151-61.
- 54 Middleton EL. *Industrial pulmonary disease due to inhalation of dust*. *Lancet* 1936;2:59-64.
- 55 Chaudhary BA, Kanes GJ, Pool WH. *Pleural thickening in mild kaolinosis*. *South Med J* 1997;90:1106-9.
- 56 Allan PF, Perkin P. *A review of respiratory bronchiolitis and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease*. *Clin Pulm Med* 2004;11:219-27.
- 57 Park JS, Brown KK, Tuder RM, et al. *Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic feature with clinical and pathologic correlation*. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:13-20.
- 58 Girod CE, King TE Jr. *COPD: a dust-induced disease?* *Chest* 2005;128:3055-64.
- 59 Kinnula VL, Crapo JD, Raivio KO. *Generation and disposal of reactive oxygen metabolites in the lung*. *Lab Invest* 1995;75:3-19.
- 60 Kinnula VL, Crapo JD. *Superoxide dismutases in the lung and human lung disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1600-19.
- 61 Hukkanen J, Pelkonen O, Raunio H. *Expression of xenobiotic-metabolizing enzymes in human pulmonary tissue: possible role in susceptibility for ILD*. *Eur Respir J* 2001;18(Suppl 32):122s-6s.
- 62 Chambers DC, Tunnicliff WS, Ayres JG. *Acute inhalation of cigarette smoke increases lower respiratory tract nitric oxide concentrations*. *Thorax* 1998;53:677-9.
- 63 Rahman I, MacNee W. *Oxidant (antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive lung disease*. *Thorax* 1996;51:348-50.
- 64 Rahman I, MacNee W. *Lung glutathione and oxidative stress: implications in cigarette*

- smoke-induced airway disease*. Am J Physiol 1999;277:L1067-L88.
- 65 Aoshiba K, Nagai A. *Oxidative stress, cell death, and other damage to alveolar epithelial cells induced by cigarette smoke*. Tob Induced Dis 2003;1:219-26.
- 66 Hoshino Y, Mio T, Nagai S, et al. *Cytotoxic effects of cigarette smoke extracts on an alveolar type II cell derived cell line*. Am J Physiol 2001;281:L1392-L1401.
- 67 Larventiadou SN, Chan C, Kawcak T, et al. *Ceramide-mediated apoptosis in lung epithelial cells is regulated by glutathione*. Am J Respir Cell Mol Biol 2001;25:676-84.
- 68 Knight-Lozano CA, Young CG, Burow DL, et al. *Cigarette smoke exposure and hypercholesterolemia increase mitochondrial damage in cardiovascular tissue*. Circulation 2002;105:849-54.
- 69 Wang H, Liu Xiangde, Umino T, et al. *Cigarette smoke inhibits human epithelial cell repair processes*. Am J Respir Cell Mol Biol 2001;25:772-9.
- 70 Zuo F, Kaminski N, Eugui E, et al. *Gene expression analysis reveals matrilysin as a key regulator of pulmonary fibrosis in mice and humans*. Proc Natl Acad Sci 2002;99:6292-7.
- 71 Suga M, Iyonaga K, Okamoto T, et al. *Characteristic elevations of matrix metalloproteinase activity in idiopathic interstitial pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1949-56.
- 72 Wu SM, Pizzo SV. *Mechanism of hypochlorite-mediated inactivation of proteinase inhibition by alpha 2-macroglobulin*. Biochemistry 1999;38:13983-90.
- 73 Mitsuhashi H, Asano S, Nonaka T, et al. *Administration of truncated secretory leukoprotease inhibitor ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in hamster*. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:369-74.
- 74 Thannickal VJ, Lee DY, White ES, et al. *Myofibroblast differentiation by transforming growth factor-beta 1 is dependent on cell adhesion and integrin signaling via focal adhesion kinase*. J Biol Chem 2003;278:12384-9.
- 75 Tazi A. *Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis*. Eur Respir J 2006;27:1272-85.
- 76 Caminati A, Harari S. *Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis*. Proc Am Thorac Soc 2006;3:299-306.
- 77 Bernstrand C, Cederlung K, Sandstedt B, et al. *Pulmonary abnormalities at long-term follow-up of patients with Langerhans cell histiocytosis*. Med Pediatr Oncol 2001;36:459-68.
- 78 Zied NA, Muller HK. *Tabacco smoke induced lung granulomas and tumours: association with pulmonary Langerhans cells*. Pathology 1995;27:247-54.
- 79 Travis WD, Borok Z, Roum Jh, et al. *Pulmonary Langerhans' cell granulomatosis histiocytosis X: a clinicopathologic study of 48 cases*. Am J Surg Pathol 1993;17:971-86.
- 80 Soler P, Moreau A, Basset F, et al. *Cigarette smoking-induced changes in the number and differentiated state of pulmonary dendritic cells/Langerhans cells*. Am Rev Respir Dis 1989;139:1112-7.
- 81 Tazi A, Bouchonnet F, Grandsaigne M, et al. *Evidence that granulocyte macrophage-colony-stimulating factor regulates the distribution and differentiated state of dendritic cells/Langerhans cells in human lung and lung cancers*. J Clin Invest 1993;91:566-76.
- 82 Tazi A, Bonay M, Bergeron A, et al. *Role of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in the pathogenesis of adult pulmonary histiocytosis X*. Thorax 1996;51:611-4.
- 83 Aguayo SM, King Jr TE, Waldron JA, et al. *Increased pulmonary neuroendocrine cells with bombesin-like immunoreactivity in adult patients with eosinophilic granuloma*. J Clin Invest 1990;86:638-48.
- 84 Egeler RM, Favara BE, van Meurs M, et al. *Differential in situ cytokine profiles of Langerhans-like cells and T cells in Langerhans cell histiocytosis abundant expression of cytokines relevant to disease and treatment*. Blood 1999;94:4195-201.
- 85 Henter JI, Karlen J, Calming U, et al. *Successful treatment of Langerhans' cell histiocytosis with etanercept*. N Engl J Med 2001;345:1577-8.
- 86 Youkeles LH, Grizzanti JN, Liao Z, et al. *Decreased tabacco-glycoprotein-induced lymphocyte proliferation in vitro in pulmonary eosinophilic granuloma*. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:145-50.
- 87 Nouri-Shirazi M, Guinet E. *Evidence for the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions*. Immunology 2003;109:365-73.

- ⁸⁸ Aicher A, Heeschen C, Mohaupt M, et al. *Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions.* Circulation 2003;107:604-11.
- ⁸⁹ Sulica R, Teirstein A, Padilla ML. *Lung transplantation in interstitial lung disease.* Curr Opin Pulm Med 2001;7:314-22.
- ⁹⁰ Habib SB, Congleton J, Carr D, et al. *Recurrence of recipient Langerhans' cell histiocytosis following bilateral lung transplantation.* Thorax 1998;53:323-5.

PNEUMOPATIE DIFFUSE INFILTRATIVE CORRELATE AL FUMO DI SIGARETTA: AN OVERVIEW

Venerino Poletti, Sandra Nutini

U.O. di Pneumologia Interventistica, A.U.S.L. Forlì, Ospedale G.B. Morgagni-L. Pierantoni, Forlì;

U.O. di Pneumologia II, A.O. Careggi, Firenze

Il fumo di tabacco causa alterazioni morfologiche e funzionali in molti organi contemporaneamente benché il polmone, porta di ingresso di questo conglomerato di agenti tossici, sia l'organo in cui le manifestazioni possono essere le più appariscenti, almeno nelle fasi iniziali, o le più invalidanti e meno trattabili. Un interessamento multi-organo è ormai ammesso da molti ricercatori anche nella patologia broncopolmonare – modello di danno da fumo e causa principale di disfunzione dell'apparato respiratorio e di morte, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) – tanto che si parla sempre più di BPCO come particolare epifenomeno di una sindrome infiammatoria cronica ¹.

Il fumo di sigaretta è però correlato anche alla comparsa di patologie coinvolgenti in modo preminente le strutture del lobulo polmonare secondario ². I rapporti fra patologia polmonare infiltrativa diffusa e fumo di sigaretta non sono lineari potendosi configurare diversi scenari (Tab. I).

retta non sono lineari potendosi configurare diversi scenari (Tab. I).

1. Particolari malattie parenchimali polmonari diffuse si presentano con incidenza molto elevata nei soggetti fumatori e molto dei meccanismi patogenetici individuati sono correlati al danno da agenti inalati ²³.
2. Patologie sistemiche, in particolare la artrite reumatoide e la sindrome di Goodpasture, possono interessare il polmone in modo significativo solo se questi organi siano quotidianamente sottoposti alle alterazioni determinate dalla inalazione di fumo di sigaretta ⁴⁵.
3. Esiste un piccolo gruppo di pneumopatie diffuse infiltrative che si manifestano tipicamente in non fumatori (sarcoideosi, alveolite allergica estrinseca) ⁶⁷.
4. Il carcinoma broncogeno è una complicazione non così rara nel decorso clinico della fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

Tabella I. *Pneumopatie diffuse infiltrative (pneumopatie lobulari) correlate al fumo di sigaretta.*

Entità clinica	Pattern anatomopatologico
Polmonite interstiziale desquamativa (DIP)	Polmonite interstiziale desquamativa (DIP)
Interstiziopatia da bronchiolite respiratoria	Bronchiolite respiratoria +/- enfisema
Granulomatosi a cellule di Langerhans primitiva polmonare	Granulomatosi a cellule di Langerhans +/- enfisema
Polmonite eosinofila acuta	Danno alveolare diffuso con numerosi eosinofili

e il ruolo del fumo di sigaretta o della malattia fibrosante in sé nel determinarla non è ancora ben chiarito⁸.

Definizione e classificazione delle pneumopatie diffuse correlate al fumo di sigaretta

Le malattie polmonari che, già all'esordio clinico e/o nel loro decorso, coinvolgono più di un lobo e caratterizzate dall'accumulo od infiltrazione nel lobulo polmonare secondario di sostanze o cellule non normalmente presenti in tale sede o presenti, comunque, in quantità anomala, sono definibili con il termine di *pneumopatie infiltrative diffuse* (PID). Quando queste patologie sono correlabili (epidemiologicamente, in base a dati sperimentali sui meccanismi patogenetici, e in relazione agli effetti benefici della sospensione del fumo) al fumo di sigaretta si parla di "pneumopatie diffuse infiltrative correlate al fumo di sigaretta" o, nel gergo anglosassone di *smoking related ILDs* (SrILDs).

Il *lobulo polmonare secondario*, descritto inizialmente da Miller nel 1947, è quella struttura parenchimale polmonare che, nelle porzioni più periferiche e sottopleuriche è circondata da setti connettivali completi; esso è comunque composto da tre-cinque acini (unità parenchimale polmonare costituita dal bronchiolo respiratorio e dagli spazi aerei ad esso distali) ed è riconoscibile in Tomografia Computerizzata ad Alta Risoluzione (HRCT). Nelle porzioni centrali del lobulo secondario, decorrono i bronchioli terminali con le associate arteriole polmonari, entrambi avvolti in un manicotto connettivale. Alla periferia, nei setti connettivali interlobulari, decorrono le vene polmonari. I dotti alveolari, i sacchi alveolari e gli alveoli sono interposti fra queste due aree. I linfatici sono presenti solo nei manicotti connettivali centrolobulari e nei setti interlobulari.

Una classificazione delle PID correlate al fumo di sigaretta è basata sul quadro anatomopatologico (Tab. I)⁹. Il substrato anatomopatologico costituisce la chiave interpretativa dei quadri radiologici ed in particolare dei quadri ottenuti con TAC ad alta risoluzione.

Polmonite Interstiziale Desquamativa

Definizione

La polmonite interstiziale desquamativa (DIP) è una malattia rara (incidenza < 3% nell'ambito delle cosiddette polmoniti interstiziali idiopatiche) che si presenta con manifestazioni cliniche ad esordio subacuto (settimane o mesi) e ad andamento progressivo non fondamentalmente differenti da quelle della IPF. A differenza di quest'ultima, predilige adulti nella quarta-quinta decade. Nel 90% dei casi i pazienti sono fumatori. Nei restanti casi una esposizione professionale od occasionale a polveri inorganiche è la associazione più plausibile.

Anatomia patologica

Il quadro anatomopatologico definito DIP è caratterizzato da un accumulo di macrofagi alveolari raramente multinucleati con citoplasma finemente granuloso per la presenza di pigmento marrone, positivo alla colorazione con blu di Prussia. Questa constatazione giustifica la definizione della malattia come AMP (*Alveolar Macrophage Pneumonia*, polmonite alveolare macrofagica). Mancano, rispetto alla UIP, i foci fibroblastici mentre sono documentabili aspetti di fibrosi acellulata interstiziale, follicoli linfoidi peribronchiolari o lungo i setti interlobulari e una infiltrazione parenchimale con eosinofili. La fibrosi in alcuni casi è composta da accumulo interstiziale di collagene a sede peribronchiolare con aspetti stellariformi simili a quelli osservati

nelle fasi fibrotiche della granulomatosi a cellule di Langerhans. Le cellule CD1a positive sono presenti in numero superiore al normale in sede peribronchiolare. Nel BAL infatti oltre ad essere aumentate le cellule totali, alla presenza di macrofagi con accumulo intracitoplasmatico di materiale ceroide (macrofagi del fumatore) sono aumentati i neutrofili e, in alcuni casi in modo notevole (> 30%) gli eosinofili. Un recente studio ha documentato che l'aumento degli eosinofili nel BAL correla con le alterazioni architetturali nella biopsia.

Quadro radiologico

Il quadro radiologico tradizionale è caratterizzato da infiltrati reticolonodulari bibasiliari o da aspetti di "polmone sporco". Alla HRCT sono presenti gli aspetti a vetro smerigliato ai campi polmonari medi ed inferiori, in alcune aree noduli sfumati, a vetro smerigliato centrolobulari. Gli aspetti lineari/reticolari e gli aspetti cistici del *honeycomb lung* sono presenti nel 30% dei casi.

Quadro clinico

I sintomi prevalenti sono tosse e dispnea da sforzo in assenza di manifestazioni sistemiche.

All'esame obiettivo non è frequente il riscontro di *velcro rales* bibasali e raro è l'ippocratismo digitale. La diagnosi differenziale è con: NSIP, polmoniti da ipersensibilità, polmonite eosinofila, pneumopatie da farmaci, polmonite da *Pneumocystis jirovecii*.

Prognosi e terapia

La prognosi è migliore di quella della IPF, tanto che sono stati segnalati rari casi di remissione spontanea, in particolare dopo sospensione dell'abitudine tabagica.

La risposta agli steroidi (a dosaggi di 50 mg/die per i primi mesi) è presente in più del 50% dei casi e la sopravvivenza globale a 10 anni è di circa il 70%.

Bronchiolite Respiratoria con Interstiziopatia (Rb-ILD)

Definizione

Da tempo sono conosciute e definite come "bronchioliti del fumatore" le alterazioni flogistiche bronchiolari in soggetti esposti al fumo di tabacco o a miscele di inquinanti ambientali. Questa lesione morfologica è pressoché presente nei polmoni di tutti i fumatori. La entità clinica nota con il termine "bronchiolite respiratoria con associata interstiziopatia (RB-ILD)" è invece reale quando un quadro radiologico, clinico (sintomatico per tosse e/o dispnea, più raramente emottisi, *clubbing* digitale) e funzionale (incapacità ventilatoria mista o unicamente riduzione degli indici di diffusione del CO) ha come unico substrato anatomo-patologico la "bronchiolite del fumatore". Questa forma di polmonite interstiziale idiopatica, che è rara, colpisce persone in genere nella quarta decade di vita con predominanza del sesso maschile e quasi sempre associata a fumo di sigarette ed in effetti alcuni Autori la considerano una pneumoconiosi da Caolino (contenuto nel fumo delle sigarette). Più raramente vi è esposizione professionale a polveri inorganiche (saldatori).

Quadro radiologico

Il radiogramma toracico è o normale o con gli aspetti del cosiddetto "polmone sporco". Gli aspetti alla HRCT sono: opacità a vetro smerigliato centrolobulari (36%); enfisema centrolobulare (21%), ispessimento della parete delle vie aeree (20%); ispessimento settale (16%), piccole bolle subpleuriche (3%); focali aree di *honeycomblung* (4%).

Anatomia patologica

L'aspetto morfologico caratteristico è l'accumulo di macrofagi ripieni di pigmento marrone-dorato in fini granuli (blu di Prussia positivi) in sede centrolobulare nel lume dei bronchioli respiratori e negli spazi aerei

adiacenti. La parete dei bronchioli respiratori può essere fibrotica. Possono coesistere aspetti di enfisema centrolobulare. Il BAL mostra un aumento significativo della cellularità totale senza aumento dei linfociti, neutrofilo ed eosinofili.

Prognosi e terapia

La RB-ILD mostra una prognosi migliore della DIP; non sono infatti segnalati casi di progressione in fibrosi conclamata e di mortalità. La malattia mostra stabilità dei dati clinici e funzionali o miglioramento, specie dopo l'abolizione dell'abitudine tabagica. Qualora tale approccio (che rappresenta il trattamento d'elezione) fallisca, il trattamento steroideo a basse dosi e per periodi limitati è in grado di influenzare positivamente il decorso della malattia.

Polmonite Eosinofila Acuta

Definizione

La polmonite eosinofila acuta (AEP) è considerata come un'entità separata, dal punto di vista clinico, dalla CEP e distinguibile da quest'ultima per l'esordio acuto, la assenza di eosinofilia nel sangue periferico, la severità del quadro clinico e l'assenza di recidive dopo la guarigione.

Colpisce in genere soggetti di sesso maschile e all'età di circa 30 anni (range < 20-86 anni).

Eziologia

La polmonite eosinofila acuta è generalmente ad eziologia sconosciuta, ma è stato suggerito che in alcuni casi possa essere la manifestazione di una reazione a farmaci (forme di AEP sono state descritte 7-10 giorni dopo l'assunzione di minociclina, ampicillina, nitrofurantoina, trazodone e dopo inalazione di cocaina pura). Particolare attenzione deve essere fatta alla precedente esposizione ambientale in quanto sono stati riportati casi di AEP dopo esplorazione di cave o potatura di

alberi o rinnovo dell'ambiente domestico o lavorativo o inizio dell'abitudine tabagica.

Quadro anatomopatologico

Il quadro istopatologico si caratterizza la presenza di un quadro di danno alveolare acuto (DAD) con sovrapposta infiltrazione interstiziale, alveolare e bronchiolare da parte di eosinofili. Nel BAL è tipica la presenza di eosinofili e anche di cellule da iperplasia/displosia dell'epitelio bronchioloalveolare.

Quadro radiologico

La radiografia del torace mostra la presenza di linee B di Kerley, addensamenti sfumati e spesso modesto versamento pleurico bilaterale (il quadro è molto simile a quello osservabile nell'edema polmonare cardiogeno). Alla HRCT del torace si apprezzano aree di aumentata densità tipo a vetro smerigliato, distribuite più caratteristicamente in sede peribronchiale/bronchiolare; ispessimento dei setti interlobulari e, spesso, versamento pleurico bilaterale.

Quadro clinico

I pazienti si presentano, in genere, entro circa una settimana dall'inizio dei sintomi costituiti da febbre, dispnea, tosse, dolore toracico pleurico. All'esame obiettivo si riscontra tachipnea, tachicardia e sono udibili crepitii inspiratori, mentre sono sempre assenti segni di broncospasmo. Il quadro funzionale è rappresentato da un deficit restrittivo con riduzione della DLCO, grave ipoossiemia ed ipocapnia, un incremento del gradiente alveolo-arterioso per l'O₂.

È spesso presente un quadro di insufficienza respiratoria ipossiémica così grave da richiedere l'ausilio della ventilazione meccanica.

Prognosi e terapia

La AEP risponde in modo drammatico alla sospensione, quando è il caso, del farmaco in causa e al trattamento con alte dosi di

steroidi (prednisolone 2 mg/kg o dosi equivalenti). Non si conosce quando sia possibile sospendere la terapia steroidea. Nei casi osservati dagli Autori la terapia protratta per due settimane è stata sufficiente.

Non ci sono recidive dopo sospensione della terapia, al contrario della CEP.

Granulomatosi a cellule di Langerhans

Definizione

Granulomatosi a cellule di Langerhans è un termine utilizzato per indicare una serie di entità patologiche, caratterizzate dalla presenza, negli organi interessati, di infiltrati cellulari costituiti da istiociti, spesso organizzati in granulomi, morfologicamente simili alla cellula di Langerhans. Queste ultime rappresentano un subset di cellule dendritiche, *antigen presenting cells* professionali capaci di stimolare i linfociti T *naive* grazie all'intensa espressione di molecole MHC e molecole co-stimolatrici (CD80, CD86, CD40) che risiedono fisiologicamente a livello intra-epiteliale, in tutte le superfici a contatto con l'ambiente esterno).

La localizzazione polmonare può manifestarsi in forma isolata o associarsi all'interessamento contemporaneo, o in sequenza, di altri organi e/o apparati, dando così origine ad un ampio spettro di quadri anatomoclinici con decorso clinico e prognosi estremamente variabili.

Le forme localizzate in un singolo organo (cute, ossa o polmone) vengono indicate col termine di *granuloma eosinofilo* per la presenza di un numero importante di eosinofili. La *sindrome di Hand-Schüller-Christian* è la denominazione data a forme disseminate in diversi organi, (di solito ossa, polmoni, ipofisi, linfonodi, fegato, milza, cavo orale, retro-orbita) con decorso cronico e prognosi talora favorevole. Esistono, inoltre, forme acute, con coinvolgimento multi-organico, e a prognosi infausta che colpiscono i lattan-

ti e che vengono indicate con il termine di *malattia di Abt-Letterer-Siwe*. Mentre queste forme sono considerate neoplastiche la forma polmonare primitiva associata al fumo di sigaretta è considerata una malattia infiammatoria.

In questo capitolo sarà trattata solo l'istiocitosi a cellule di Langerhans polmonare primitiva.

Epidemiologia

La reale incidenza dell'istiocitosi polmonare è difficile da determinare essendo il processo patologico spesso asintomatico (in circa il 16%) e/o a risoluzione spontanea.

È una malattia essenzialmente sporadica, anche se sono stati descritti casi in gemelli.

Colpisce prevalentemente giovani adulti con un picco d'incidenza tra i 20 e 40 anni, senza distinzione di sesso.

L'affezione è più frequente nei Caucasiche ed è eccezionale il suo riscontro nella razza nera.

L'unico fattore di rischio ambientale fortemente correlato alla malattia è l'abitudine tabagica. Infatti la forma polmonare primitiva colpisce quasi esclusivamente soggetti forti fumatori o ex-fumatori.

Eziopatogenesi

L'origine policlonale delle cellule di Langerhans nelle forme polmonari primitive è stata documentata nella maggioranza dei casi. Altre osservazioni quali la regressione spontanea o dopo sospensione del fumo di sigaretta nella maggior parte dei casi, la distribuzione bronchiolocentrica delle lesioni, il basso indice di replicabilità delle cellule di Langerhans nei granulomi, l'assenza di esse nelle lesioni avanzate avvalorano l'ipotesi infiammatoria. Il basso indice di proliferazione delle cellule di Langerhans può indurre a ipotizzare che il reclutamento sia il principale meccanismo che porta all'accumulo di tali cellule nelle lesioni iniziali. A tal riguardo è stato dimostrato che l'epitelio nelle

sedi delle lesioni produce maggiori quantità del *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* o GM-CSF, TNF- α , IL-1 β , TGF. Si è dimostrato in vitro che queste citochine, unitamente alla assenza o scarsa espressione nelle lesioni granulomatoze di interleuchina 10 (IL-10) inducono la maturazione delle cellule di Langerhans e la loro trasformazione in cellule con forte attività linfostimolatrice. Le cellule di Langerhans nella granulomatosi a cellule di Langerhans polmonare primitiva esprimono infatti le molecole B7-1 e B7-2 e nelle lesioni granulomatoze sono presenti numerosi linfociti CD3+CD45RO+, CD25+ in grado di produrre grandi quantità di IL-2, IL-4, IL-5, e TNF- α . Le molecole in grado di generare una risposta immune coinvolgente anche le cellule di Langerhans sono ancora non identificate anche se glicoproteine o peptici bombesino-simili contenuti nel fumo di sigarette sono i principali imputati.

Quadro anatomopatologico

La granulomatosi a cellule di Langerhans si caratterizza istologicamente in tre stadi. Nella fase nodulare lesioni di forma nodulare sono localizzate attorno ai bronchioli e contenenti le cellule di Langerhans [cellule con del diametro circa di 12 μ m, con citoplasma debolmente eosinofilo privo di pigmenti e nucleo irregolarmente dentato e convoluto che al microscopio elettronico mostrano i cosiddetti “granuli di Birbeck” (organuli limitati da una membrana trilaminare con un corpo bastoncellare e un’espansione vescicolare terminale così da assumere un aspetto a “racchetta da tennis”)], cellule infiammatorie mononucleate, fibroblasti immersi in tessuto connettivo lasso e, in genere, pochi eosinofili. Il riconoscimento di cellule diagnostiche deve essere confermato con colorazioni immunohistochemiche utilizzanti anticorpi monoclonali anti - CD1a, anti-proteina acida citoplasmatica S-100 o antiLangerina. Le strutture parenchimali adiacenti possono mostrare accumuli di macrofagi pigmentati

e aspetti di bronchiolite respiratoria sono comunque quasi sempre documentabili.

Queste lesioni granulomatoze possono capitare. Nella fase fibrotica sono presenti lesioni stellariformi o similenfisematose ricche in connettivo e scarse in cellule infiammatorie e cellule di Langerhans.

A causa della loro stretta associazione anatomica con i bronchioli, anche le strutture vascolari possono essere interessate, sebbene inizialmente la malattia non sia una vasculite. Dati istologici, a tal proposito, mostrano coinvolgimento della componente muscolare delle arterie e delle vene intralobulari, con maggiore interessamento delle vene. Queste alterazioni consistono in ipertrofia della media e fibrosi e/o proliferazione dell’intima e della subintima con obliterazione del lume. Tale rimodellamento potrebbe essere correlato alla produzione di citochine e fattori di crescita da parte delle cellule di Langerhans.

Quadro radiologico

I reperti radiologici variano con i diversi stadi della malattia. La fase iniziale che dal punto di vista morfologico è definibile come bronchiolite, si manifesta radiologicamente con un quadro di tipo nodulare in cui i noduli hanno un diametro di 1-10 mm e sono distribuiti simmetricamente nei campi polmonari superiori. Con il progredire della malattia i noduli si organizzano in aspetti reticolo-nodulari. Nelle fasi più avanzate compaiono cisti multiple del diametro di circa 1 cm ciascuna, che nel complesso si esprimono con la suggestiva configurazione “ad alveare”, prevalente nei campi polmonari medi e superiori, con risparmio degli angoli costo-frenici. Alla radiografia del torace può essere documentato un PNX o aspetti di ipertensione polmonare.

Con la HRCT è possibile riscontrare la presenza di noduli centrolobulari, alcuni dei quali scavati e di lesioni cistiche, di forma irregolare e con pareti sia spesse che sottili. Questi aspetti sono pressoché diagnostici.

La presenza di adenopatie o lesioni nodulari deve far sospettare la coesistenza di lesioni neoplastiche epiteliali.

Nelle fasi fibrotiche il quadro predominante è similenfisematoso o dominato da lesioni cistiche con prevalenza ai lobi superiori.

Sono stati recentemente descritti casi con aspetti HRCT a vetro smerigliato sovrapposte alcune lesioni nodulari, clinicamente inquadabili come RB-ILD o DIP che all'esame istologico presentavano sia aspetti RB-ILD/DIP che noduli di granulomatosi a cellule di Langerhans. In questi casi il termine *smoking related interstitial lung disease* sembra più appropriato.

Quadro clinico

Nel 25% dei casi la malattia è asintomatica, quindi rivelata da esplorazioni radiologiche toraciche eseguite occasionalmente. Nel 70% dei pazienti i sintomi respiratori sono aspecifici e rappresentati da tosse secca e/o dispnea da sforzo. Indubbiamente indicativa è l'insorgenza di pneumotorace spontaneo mono- o bi-laterale (nel 25% dei casi), a volte ricorrente, connesso alla rottura nel cavo pleurico di piccole bolle d'aria situate sotto la pleura viscerale, che in genere si manifesta clinicamente con dolore toracico. Un terzo dei pazienti riferisce anche sintomi costituzionali (astenia, calo ponderale, febbre) in associazione a quelli respiratori.

L'esame obiettivo del torace è nella norma, fatta eccezione per i casi in cui c'è l'interessamento delle coste o pneumotorace o segni di cuore polmonare. Un segno che è possibile riscontrare all'esame obiettivo nei soggetti con insufficienza respiratoria grave è quello delle "dita a bacchetta di tamburo".

L'istiocitosi a cellule di Langerhans polmonare può causare ipertensione polmonare arteriosa e sintomi e caratteristiche emodinamiche simili a quelli osservati nell'ipertensione polmonare primitiva.

Quadro funzionale

Lo studio della funzione respiratoria nelle fasi precoci della malattia mette in rilievo la diminuzione del fattore di trasferimento del CO (DLCO), attribuibile ad una distruzione della membrana alveolo-capillare più che ad un suo ispessimento, al coinvolgimento vascolare ed alla conseguente alterazione del rapporto ventilazione-perfusione; il FEV₁ di solito è normale, mentre può essere leggermente diminuita la capacità vitale. Nelle fasi avanzate si può osservare sia un quadro restrittivo che ostruttivo che misto.

Valori emogasanalitici sono generalmente nella norma, fatta eccezione per i casi più avanzati caratterizzati dallo sviluppo di ipossiemia. Caratteristica di questi pazienti è la ridotta tolleranza allo sforzo, sproporzionata rispetto alle limitazioni funzionali di base, e verosimilmente attribuibile al coinvolgimento vascolare polmonare da parte del processo patologico.

Valutazioni sequenziali della funzionalità respiratoria sono utili nel follow up dei pazienti con istiocitosi a cellule di Langerhans polmonare.

Indagini invasive

Lo studio con il BAL, mette in evidenza un incremento della cellularità totale (sono comuni conte cellulari con $>1 \times 10^6$ cellule/ml), legata principalmente all'aumento dei macrofagi alveolari dovuto al fumo di sigaretta. È possibile inoltre rilevare un incremento dei neutrofili e una moderata eosinofilia (< 10%). Il rapporto CD4/CD8 delle cellule T è, di solito, ridotto.

Le cellule di Langerhans nel BAL possono essere identificate mediante uno specifico anticorpo monoclonale anti CD1a. La ricerca di cellule CD1a deve essere fatta in immunocitochimica od immunofluorescenza e non con citofluorimetria (gravate da elevata aspecificità per l'autofluorescenza dei macrofagi alveolari). Una percentuale di cellule CD1a+ (sul totale dei macrofagi) > al 3,5 %

è virtualmente diagnostico. La documentazione istologica (quando ritenuta necessaria) può essere fatta con biopsie transbronchiali o in VATS.

Terapia

A causa della fortissima associazione tra fumo di sigaretta e granulomatosi a cellule di Langerhans polmonare primitiva è imperativo che tutti i pazienti smettano di fumare; la cessazione dell'abitudine tabagica comporta un miglioramento clinico nel 33% dei casi.

La terapia con cortisonici (prednisone o prednisolone alle dosi iniziali di 0,5-1 mg/kg/die, seguita da una riduzione del dosaggio in 6-12 mesi) è riservata ai pazienti sintomatici con lesioni nodulari alla HRCT, allo scopo di ridurre il processo infiammatorio.

Il pneumotorace viene curato con le tecniche convenzionali. Il trapianto polmonare può essere valutato nel forme progressive, anche se in alcuni casi la malattia è recidivata nel polmone trapiantato. I pazienti con prognosi peggiore sono coloro che sviluppano ipertensione polmonare.

Bibliografia

- ¹ Fabbri LM, Rabe KF. *From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome?* Lancet 2007;370:797-9.
- ² Selman M. *The spectrum of smoking related interstitial lung disorders.* Chest 2003;124:1185-7.
- ³ Poletti V, Salvucci M, Zanchini R, et al. *The lung as a target organ in patients with hematologic disorders.* Haematologica 2000;85:855-64.
- ⁴ Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. *Diffuse alveolar damage. Uncommon manifestation of pulmonary involvement in patients with connective tissue diseases.* Chest 2006;130:553-8.
- ⁵ Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcon GS. *Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis.* Semin Respir Crit Care Med 2007;28:430-40.
- ⁶ Nagai S, Hoshimo Y, Hayashi M, et al. *Smoking-related interstitial lung disease.* Curr Opin Pulm Med 2000;6:415-9.
- ⁷ Selman M. *Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder.* Clin Chest Med 2004;25:531-47.
- ⁸ Le Jeune I, Gribbin J, West J, et al. *The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in UK.* Respir Med 2007;101:2534-40.
- ⁹ Poletti V, Messina M, Chilosi M. *Pneumopatie diffuse infiltrative.* In: Bellia V, Bonsignore G, eds. *Malattie dell'apparato respiratorio.* Milano: McGraw Hill 2005.

ISTIOCITOSI POLMONARE A CELLULE DI LANGERHANS

Elisabetta Rosi

S.O.D. di Pneumologia 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Introduzione

La istiocitosi a cellule di Langerhans (LCH) o granuloma eosinofilo, comprende un gruppo di malattie ad origine sconosciuta caratterizzate dalla infiltrazione incontrollata degli organi coinvolti da parte di cellule del sistema istiocitico-macrofagico definite cellule dendritiche di Langerhans.

Si distingue una LCH acuta disseminata o malattia di Letterer-Siwe, malattia multisistemica a prognosi infausta che colpisce i bambini, una LCH multifocale o malattia di Hand-Schuller-Christian con decorso più favorevole che colpisce principalmente gli adolescenti, e la LCH monoorgano che colpisce un singolo organo e che generalmente ha un decorso favorevole. In questa forma sono possibili diverse localizzazioni e le più frequenti sono a carico delle ossa, della cute, dell'asse ipotalamo-ipofisario, del fegato, della milza, dei linfonodi e del polmone ¹.

L'interessamento polmonare isolato o predominante configura la istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans quale entità clinica ben distinta.

Epidemiologia

La istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans (PLCH) dell'adulto è una malattia

rara ad eziologia sconosciuta che colpisce prevalentemente soggetti fumatori con una massima incidenza nell'età dai 20 ai 40 anni. La PLCH rappresenta meno del 5% delle patologie interstiziali polmonari ^{2,3}. Pur essendo definita quindi come malattia rara la sua prevalenza è probabilmente sottostimata anche perché una buona parte dei pazienti si presentano asintomatici o presentano remissione spontanea della malattia. Sebbene siano stati descritti casi di LCH familiare la malattia polmonare ha una incidenza sporadica ⁴. Seppur raramente descritta nei soggetti di razza nera, non ci sono dati epidemiologici accurati che ci permettano di indicare differenze razziali nella incidenza della malattia ^{2,5}. Mentre negli studi iniziali veniva indicata una predominanza della malattia nel sesso maschile, negli studi più recenti per lo più effettuati negli Stati Uniti, viene indicata una uguale distribuzione, o addirittura una predominanza nel sesso femminile. Queste variazioni possono riflettere l'aumento dell'abitudine al fumo nel sesso femminile ⁵.

Ad oggi la principale caratteristica epidemiologica della PLCH è la stretta correlazione con il fumo di sigaretta in quanto più del 90% dei soggetti affetti sono fumatori e spesso fumatori di più di 20 sigarette al giorno ⁶. Il fumo di sigaretta è prevalentemente associato alla PLCH mentre non sembra essere correlato alla LCH multisistemica in cui

il fumo è meno prevalente. Poiché solo una minima parte dei fumatori contrae la malattia altri fattori sono certamente implicati nella eziologia della PLCH, sia fattori relativi all'ospite sia fattori ambientali. Sebbene alcuni studi abbiano suggerito un potenziale ruolo di fattori genetici o patogeni virali l'argomento è ancora controverso ⁵.

Patogenesi

Le cellule di Langerhans (LCs) sono una popolazione di cellule dendritiche che sono distribuite quasi esclusivamente al di sotto dell'epitelio dell'albero tracheobronchiale, dove svolgono il ruolo di prima linea di difesa nei confronti degli antigeni che raggiungono le vie aeree nell'atto inalatorio ⁷. Dopo l'esposizione all'antigene le LCs si attivano e migrano ai linfonodi regionali dove stimolano la proliferazione linfocitaria e possono avere un ruolo nel mediare il fenomeno della tolleranza verso l'antigene. Sebbene il fumo di sigaretta sia il più importante fattore associato allo sviluppo della PLCH, l'effetto del fumo sulle LCs e sulle cellule dendritiche è poco conosciuto. L'abitudine al fumo induce l'accumulo delle LCs nel polmone dei fumatori asintomatici e nei pazienti con PLCH ⁸. In questo contesto citochine quali GM-CSF e TGF- β possono avere un ruolo preminente in quanto capaci di reclutare e influenzare la funzione delle cellule dendritiche. È possibile che in soggetti predisposti il fumo di sigaretta induca la secrezione di peptidi bombesina-like da parte di cellule neuroendocrine, i quali determinano una inappropriata produzione di TNF- α , GM-CSF e TGF- β da parte di macrofagi alveolari, cellule epiteliali e fibroblasti con conseguente proliferazione locale delle LCs nelle regioni peribronchiolari. Successivamente, attraverso la inabilità ad *upregolare* i recettori delle chemochine (quali il CCR7) necessari per la migrazione verso i linfonodi, le cellule dendritiche possono rimanere più a lungo nelle regioni

peribronchiolari in uno stato di attivazione subottimale e possono localmente indurre la proliferazione di linfociti T, eosinofili e plasmacellule. Nelle lesioni granulomatose sono presenti numerosi linfociti CD3+CD45RO+, CD25+ in grado di produrre grandi quantità di IL-2, IL-4, IL-5, e TNF- α ⁹.

Anatomia patologica

La proliferazione delle cellule di Langerhans (LCs) all'interno della parete dei bronchioli distali è la principale caratteristica istologica della malattia ⁷. Esse si organizzano formando noduli granulomatosi di diametro da 1 a 5 mm. Il granuloma è costituito, oltre che da LCs, anche da eosinofili, macrofagi, linfociti e plasmacellule, neutrofilii, fibroblasti e macrofagi alveolari pigmentati (Fig. 1 a, b, c). Nel tempo si verifica una riduzione delle LCs e degli eosinofili con un incremento invece delle plasmacellule e dei fibroblasti associato a fenomeni di sclerosi. La morfologia delle LCs è simile a quella che si riscontra nei tessuti normali: si tratta di cellule di discrete dimensioni con diametro di circa 15 μm ³, nucleo irregolare indentato (convoluto) e citoplasma eosinofilo pallido ¹⁰. Mediante tecniche di immunohistochimica è possibile ottenere la colorazione delle cellule utilizzando anticorpi diretti contro l'antigene di membrana CD1a (Fig. 1 c) Anticorpi diretti contro la langerina o CD207, una lectina specificamente espressa dalle LCs permettono di confermare la natura delle LCs presenti nelle lesioni. I granuli di Birbeck (corpi citoplasmatici) caratteristici delle LCs sono visualizzabili al microscopio elettronico e risultano più numerosi che nelle cellule normali. La positività per la proteina S100 intracellulare, sebbene ampiamente utilizzata per identificare le LCs in passato, non è considerata attualmente specifica per queste cellule essendo stata osservata anche nelle cellule neuroendocrine e alcuni macrofagi.

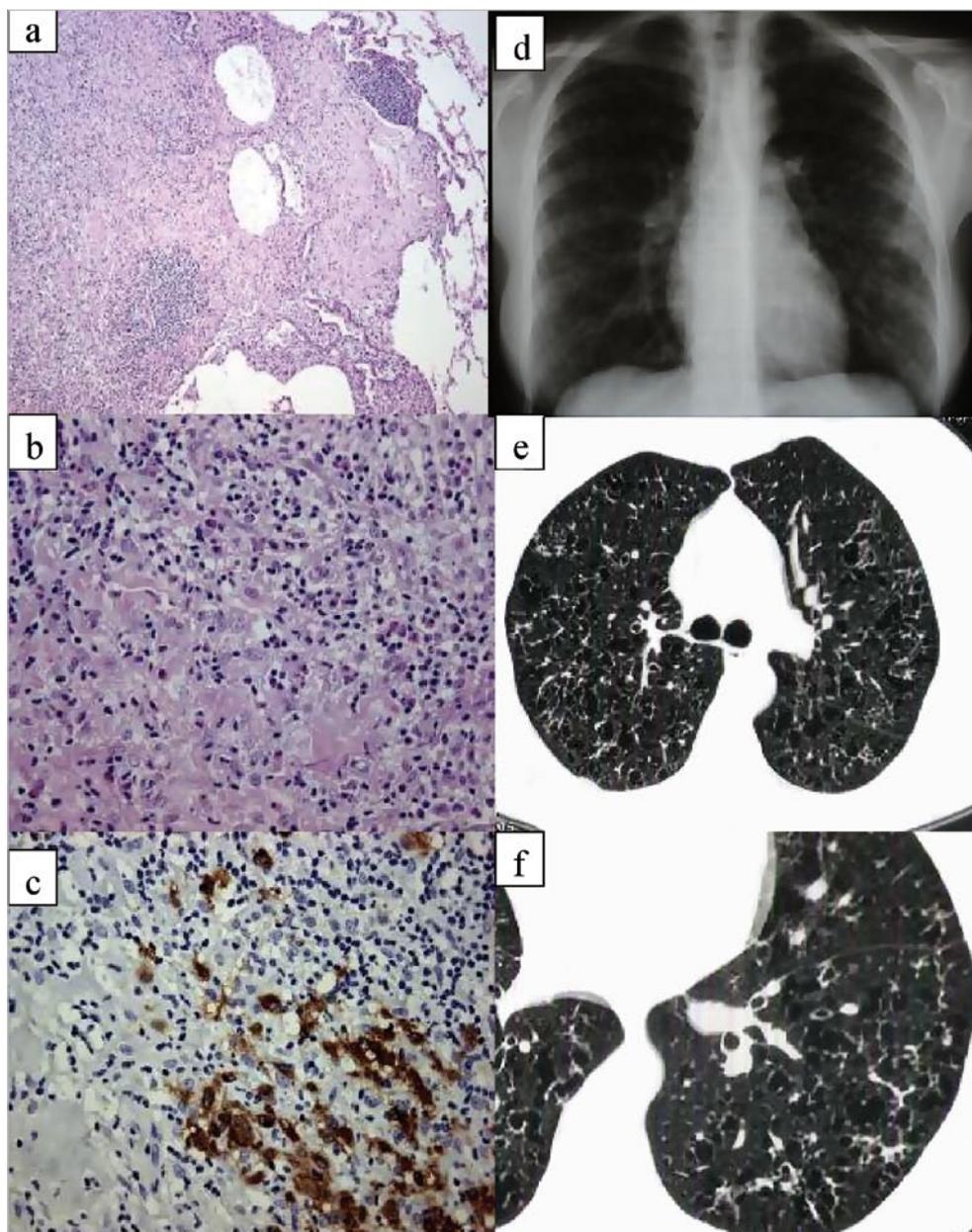


Figura 1. L'esame istologico della biopsia polmonare a piccolo (a) e forte ingrandimento (b) mostra l'infiltrato infiammatorio dell'interstizio polmonare con cellule di Langerhans (caratteristico nucleo irregolare indentato e citoplasma eosinofilo pallido), linfociti, macrofagi ed eosinofili. La immunohistochimica per Cd1a (c) conferma la presenza di cellule di Langerhans. La radiografia standard del torace (d) mostra opacità reticolonodulari diffuse con relativo risparmio degli angoli costofrenici. La HRCTC (e, f) mostra lesioni nodulari associate a cisti diffuse spesso confluenti tra di loro.

Nella PLCH le lesioni sono focali, centrate intorno ai bronchioli terminali e respiratori dove infiltrano e distruggono la parete (Fig. 1 a, b, c); possono estendersi all'interno delle adiacenti strutture alveolari e sono circondate da aree di parenchima polmonare normale. Si pensa che le lesioni della PLCH progrediscono dallo stadio nodulare cellulare caratterizzato dai granulomi a uno stadio intermedio cellulato-fibrotico fino allo stadio nodulare intermante fibrotico. Le lesioni si modificano nel tempo e nello stesso campione biotico possono essere riscontrate più lesioni ad un diverso stadio evolutivo. Le LCs sono presenti in grande quantità nelle lesioni iniziali formando la parte centrale compatta del granuloma e sono circondate da un gran numero di linfociti e da un numero variabile di eosinofili e macrofagi. La infiltrazione eccentrica della parete bronchiolare ne determina graduale distruzione. In questa fase la cavità della lesione è rappresentata dal lume residuo del bronchiolo distrutto dalla reazione granulomatosa. Successivamente le LCs sono meno numerose e formano agglomerati circondati da linfociti, eosinofili, macrofagi ed, in misura minore, neutrofili. Nidi linfoidi possono essere presenti perifericamente all'interfaccia con la incipiente reazione fibrosante. Infine, nelle fasi avanzate le LCs scompaiono e si ritrovano macrofagi pigmentati o contenenti inclusioni lipidiche. Le lesioni granulomatose sono sostituite da cicatrici fibrotiche stellate o da cavità cistiche confluenti circondate da un anello fibrotico con aspetto tipo *honeycomb lung*. L'enfisema da trazione contribuisce all'aspetto cistico delle lesioni avanzate³.

Accanto alle lesioni caratteristiche si possono riscontrare altre alterazioni istologiche, quali la bronchiolite respiratoria, spesso presente nei fumatori e l'accumulo di macrofagi pigmentati negli spazi aerei a formare la cosiddetta reazione *DIP-like*^{11,12}. Le lesioni spesso si estendono alle adiacenti strutture vascolari determinando una vasculopatia che può essere in gran parte

responsabile delle alterazioni emodinamiche che si possono riscontrare in questi pazienti¹³. Poiché spesso i pazienti affetti da PLCH sono forti fumatori può essere presente enfisema polmonare in stadio avanzato.

Clinica

La PLCH generalmente si manifesta clinicamente in maniera aspecifica^{2,14}. Nonostante un diffuso impegno polmonare i sintomi possono essere di lieve entità o addirittura assenti. I sintomi più comuni sono la tosse secca e la dispnea da sforzo. Circa il 25% dei pazienti si presenta asintomatico al momento della diagnosi o con una lieve tosse spesso attribuita all'abitudine al fumo. La malattia viene diagnosticata accidentalmente in seguito a una Rx del torace eseguita di routine. In alcuni casi possono essere presenti sintomi costituzionali quali astenia, febbre, sudorazione notturna e perdita di peso.

Lo pneumotorace spontaneo, responsabile di dolore toracico, può manifestarsi in circa il 10-15% dei casi¹⁵. Lo pneumotorace sembra essere complicanza più frequente nei giovani maschi, può verificarsi in ogni momento della malattia, essere bilaterale o ricorrente, sollevando importanti implicazioni terapeutiche. Il dolore toracico è comunque infrequente nella presentazione della malattia e può essere dovuto anche ad associate lesioni ossee costali. L'emoftoe è presente molto raramente e dovrebbe essere attribuita alla malattia solo dopo aver escluso altre cause, tra cui il cancro del polmone. L'esame obiettivo del torace è generalmente normale ad eccezione dei paziente con pneumotorace o nelle forme avanzate della malattia. Raramente è presente *clubbing*. Nella gran parte dei pazienti la PLCH è una malattia che colpisce un solo organo. In una minoranza di casi può essere associata a interessamento delle ossa (< 20%), diabete insipido con poliuria e polidipsia dovuto ad infiltrazione della ipofisi posteriore o lesioni cutanee. Le localizzazioni ossee più frequenti sono a carico del

cranio, delle ossa lunghe, delle ossa piatte e delle vertebre. Si tratta solitamente di lesioni dolenti, spesso associate alla presenza di masse molli. Radiologicamente appaiono come lesioni osteolitiche ben delimitate e la diagnosi differenziale è con forme neoplastiche maligne o benigne²³⁵¹⁴.

Funzione respiratoria

Le alterazioni funzionali possono essere variabili e dipendono in parte dalla predominanza delle lesioni anatomopatologiche e dalla durata della malattia anche se, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, i test di funzionalità respiratoria possono mostrare volumi conservati nonostante siano presenti diffuse alterazioni radiologiche. Nel 75% circa dei casi al momento della diagnosi sono presenti alcune alterazioni funzionali, per lo più alterazioni ostruttive. Esse sono causate dalla ostruzione bronchiolare determinata da infiammazione e fibrosi peribronchiolare nelle fasi iniziali e dal coesistente enfisema nelle fasi avanzate. Nelle fasi più avanzate può essere riscontrato un severo deficit ostruttivo, ma anche un severo deficit restrittivo in presenza di estese alterazioni fibrotiche. La più caratteristica alterazione funzionale è la ridotta capacità di diffusione al monossido di carbonio (DLCO) che è riportata essere presente nel 60-85% dei casi. I gas ematici arteriosi sono generalmente nei limiti della norma fino alle fasi molto avanzate della malattia, mentre comunemente si riscontra una ridotta capacità all'esercizio. La riduzione della DLCO e la limitazione all'esercizio sono correlate per lo più al danno vascolare polmonare piuttosto che alla disfunzione ventilatoria²³⁵⁹.

Radiologia

La radiografia standard del torace effettuata di routine può indirizzare verso la diagnosi

in una significativa proporzione di casi (Fig. 1 d). In molti pazienti si mostra alterata con infiltrati micronodulari in cui i noduli hanno un diametro di 1-10 mm o reticolonodulari e possono essere visibili lesioni cistiche sovrapposte. Nelle fasi avanzate le lesioni nodulari possono essere assenti e completamente sostituite da cisti del diametro di circa 1 cm ciascuna, che nel complesso si esprimono con la suggestiva configurazione "ad alveare". La distribuzione è solitamente simmetrica e bilaterale con relativo risparmio dei seni costofrenici. Il volume polmonare può essere normale o aumentato, caratteristica utile per distinguere la PLCH da altre malattie interstiziali polmonari, spesso associate a volumi polmonari ridotti (eccetto la LAM). Raramente possono essere presenti infiltrati alveolari, adenopatie mediastiniche o ilari, versamento pleurico e noduli polmonari isolati. Occasionalmente la Rx del torace può essere normale. Possono essere riscontrati pneumotorace o, raramente, lesioni ossee costali di tipo litico¹¹¹⁴.

La HRCT ha permesso di fare un passo avanti nella definizione della malattia fornendo maggiori dettagli delle lesioni elementari non sempre visibili alla Rx standard ed è diventata uno strumento essenziale nella valutazione dei pazienti con sospetta PLCH (Fig. 1 e, f) Con la HRCT è possibile riscontrare la presenza simultanea di noduli con distribuzione centrolobulare, alcuni dei quali escavati e lesioni cistiche, di forma irregolare e con pareti sia spesse che sottili, presenti sia nelle zone centrali che periferiche del polmone. Si manifestano come lesioni focali, separate dal parenchima circostante che appare normale anche se possono confluire. Tendono a predominare nei campi superiori e medi con risparmio delle porzioni basali del polmone. Questi aspetti sono pressoché diagnostici. La presenza di adenopatie o lesioni nodulari deve far sospettare la coesistenza di lesioni neoplastiche epiteliali. Nelle fasi fibrotiche il quadro predominante è similenfisematoso

o dominato da lesioni cistiche con prevalenza ai lobi superiori^{9 11 14}.

Sono stati recentemente descritti casi con aspetti HRCT a vetro smerigliato con sovrapposte alcune lesioni nodulari, clinicamente inquadrabili come RB-ILD o DIP che all'esame istologico presentavano sia aspetti RB-ILD/DIP che noduli di istiocitosi a cellule di Langerhans. In alcuni pazienti la componente RB-ILD/DIP è decisamente importante con estese aree a vetro smerigliato. Le alterazioni tipo RB-ILD/DIP in corso di PLCH possono essere considerate la conseguenza del danno polmonare indotto dal fumo di sigaretta e, secondo alcuni Autori, la definizione di *smoking related interstitial lung disease* sembra essere appropriata per raggruppare le varie entità (RB-ILD, DIP e PLCH) nel capitolo delle malattie interstiziali diffuse del polmone eziologicamente associate al fumo di sigaretta^{11 12}.

Broncoscopia e BAL

L'albero bronchiale risulta nella norma all'analisi macroscopica effettuata durante broncoscopia e mostra soltanto i segni di flogosi aspecifica del fumatore. La biopsia della mucosa bronchiale non ha utilità nella diagnosi di PLCH ma soltanto per escludere altre patologie. La biopsia transbronchiale ha una resa diagnostica non molto elevata variando dal 10 al 40% probabilmente a causa della distribuzione focale delle lesioni nel parenchima polmonare. Inoltre il rischio di pneumotorace è aumentato nei pazienti con lesioni cistiche^{16 17}.

Lo studio del polmone profondo con il BAL mette in evidenza un incremento della cellularità totale (sono comuni conte cellulari con $> 1 \times 10^6$ cellule/ml), con una marcata predominanza dei macrofagi alveolari. È possibile inoltre rilevare un incremento dei neutrofili e una moderata eosinofilia ($< 10\%$). La quota

linfocitaria è normale o ridotta ed il rapporto CD4/CD8 è, di solito, ridotto^{5 6 18}.

Le cellule di Langerhans nel BAL possono essere identificate mediante uno specifico anticorpo monoclonale anti CD1a¹⁹. Normalmente viene utilizzata la soglia del 5% di LCs nel BAL per la diagnosi di PLCH. Tale valore permette di ottenere una buona specificità del test anche se la sensibilità appare bassa e in molti adulti con PLCH la proporzione di CD1a+ è simile a quella osservata in fumatori senza malattia. Un aumentato numero di cellule CD1a+ può essere riscontrato in pazienti con malattie interstiziali diffuse del polmone associate con iperplasia alveolare⁸. La ricerca di cellule CD1a+ deve essere fatta in immunocitochimica od immunofluorescenza e non con citofluorimetria (gravate da elevata aspecificità per l'auto-fluorescenza dei macrofagi alveolari).

Il BAL risulta essere utile nella diagnosi differenziale in pazienti con alterazioni radiologiche non tipiche. Permette ad esempio di orientare la diagnosi verso forme infettive quali la polmonite da *P. jiroveci*²⁰.

La biopsia polmonare chirurgica rimane il *gold standard* nella diagnostica della malattia e può essere particolarmente utile nelle forme che presentano caratteristiche radiologiche e citologiche aspecifiche.

Diagnosi

L'approccio clinico al paziente con sospetta PLCH è schematizzato nella Figura 2⁵. Un'anamnesi accurata è importante soprattutto per definire la presenza di attuale o pregressa abitudine al fumo di sigaretta, in mancanza della quale la diagnosi di PLCH risulta essere improbabile. Inoltre, sebbene la Rx del torace e la funzione respiratoria siano generalmente aspecifiche, alcuni indizi possono essere molto utili, come ad esempio il risparmio delle basi polmonari o la storia di pneumotorace spontaneo o ricorrente. La dia-

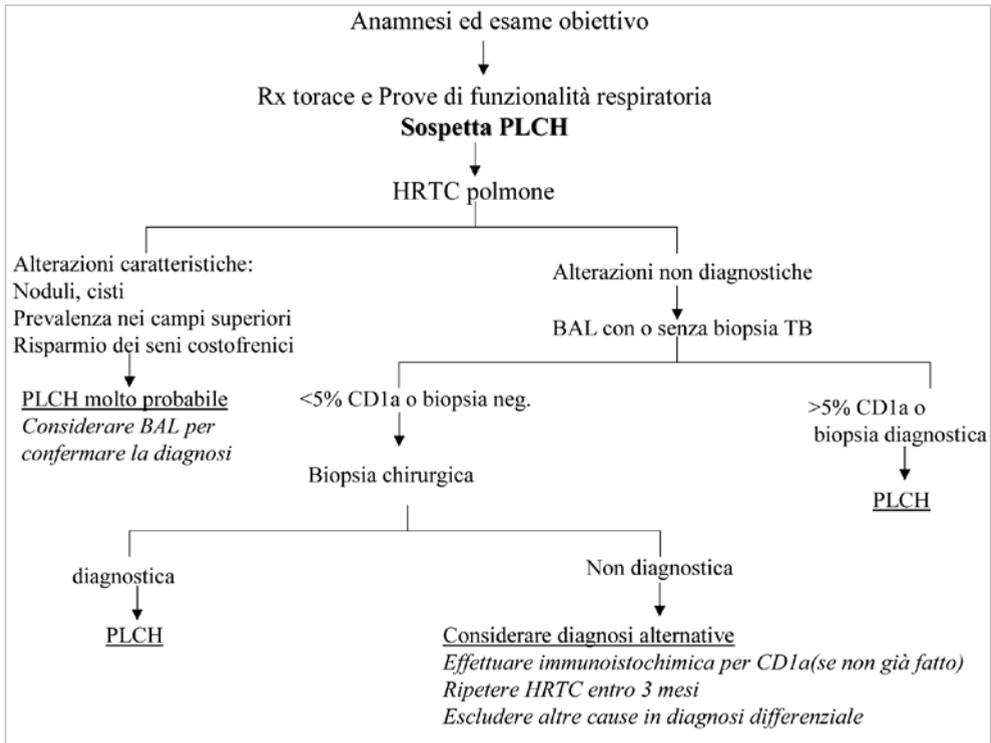


Figura 2. Algoritmo diagnostico.

gnosi può essere effettuata in presenza di alterazioni HRTC caratteristiche, quali lesioni nodulari e cistiche, inserite nell'appropriato contesto clinico. In questi casi, sebbene l'esame istologico sia il *gold standard* per stabilire la diagnosi definitiva, esso può non essere necessario, soprattutto se si tratta di pazienti con sintomatologia lieve e nei quali non sia prevista alcuna terapia farmacologica importante se non l'astensione dal fumo di sigaretta. Nei pazienti che presentano alterazioni HRTC non tipiche o nei quali possa essere contemplata la necessità di una terapia aggressiva la biopsia chirurgica è invece necessaria per ottenere la diagnosi definitiva (Figg. 1a, b, c). Infine la biopsia di lesioni extratoraciche, ad esempio la biopsia ossea può permettere la diagnosi quando le manifestazioni polmonari sono compatibili con PLCH^{3,5}.

Terapia

In molti pazienti alla malattia può avere una remissione spontanea o rimanere stabile senza alcuna terapia e, pertanto, la efficacia dei vari trattamenti è difficile da determinare, considerata anche la bassa incidenza della PLCH nella popolazione generale e la conseguente difficoltà ad arruolare un sufficiente numero di pazienti per trial clinici^{3,5}. A causa della fortissima associazione tra fumo di sigaretta e PLCH è imperativo che tutti i pazienti smettano di fumare; la cessazione dell'abitudine tabagica comporta un miglioramento clinico nel 33% dei casi. Spesso questi pazienti sono forti fumatori per cui può essere necessario un preciso programma terapeutico di cessazione del fumo.

La terapia con corticosteroidi (prednisone o prednisolone alle dosi iniziali di 0,5-1 mg/kg/die, seguita da una riduzione del dosaggio in 6-12 mesi) è utilizzata empiricamente poiché riduce i sintomi ed è riservata ai pazienti sintomatici con lesioni nodulari alla HRCT, allo scopo di ridurre il processo infiammatorio. Non è stato dimostrato che possa indurre un significativo miglioramento della funzione respiratoria.

Agenti citotossici (vinblastina e, meno frequentemente, metotrexate) sono indicati in combinazione con la terapia steroidea nella LCH multisistemica e la 2-cloro-deossiadenosina è stata dimostrata utile nella LCH sistemica refrattaria alla terapia, mentre non vi è evidenza clinica che questi farmaci possano essere efficaci in corso di PLCH.

Il pneumotorace viene curato con le tecniche convenzionali.

Il trapianto polmonare può essere valutato nel forme progressive, con severa insufficienza respiratoria o ipertensione polmonare grave, anche se in alcuni casi la malattia è recidivata nel polmone trapiantato. I pazienti con prognosi peggiore sono coloro che sviluppano ipertensione polmonare^{3,5}.

Prognosi e follow up

Per il follow up dei pazienti con PLCH, l'esame obiettivo, la Rx del torace e la valutazione della funzione respiratoria dovrebbero essere effettuati periodicamente a intervalli di 3-6 mesi. In caso di variazioni del quadro radiografico standard del torace dovrebbe essere effettuata la HRCT del torace. L'ecodoppler cardiaco può essere utile nel determinare l'insorgenza o valutare la gravità della ipertensione polmonare in pazienti con inspiegabile incremento della dispnea¹³.

Oltre al rischio di complicanze polmonari, i pazienti con PLCH presentano un incrementato rischio di sviluppare neoplasie ma-

ligne. Linfomi, disordini mieloproliferativi e carcinomi di origine epiteliali sono stati descritti con maggior frequenza in questi pazienti^{3,5,21}.

La storia della malattia è variabile con prognosi favorevole e remissione completa per circa il 50% dei pazienti. In circa il 10-20% dei pazienti vi è esordio severo con pneumotorace, anche recidivante, insufficienza respiratoria rapidamente ingravescente e anche associata a cuore polmonare cronico. Il 30-40% dei pazienti presenta sintomi persistenti con relativa stabilità clinica della malattia⁹.

Bibliografia

- 1 Favara BE, Feller AC, Pauli M, et al. *Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society.* Med Pediatr Oncol 1997;29:157-66.
- 2 Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, et al. *Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults.* N Engl J Med 2002;14;346:484-90.
- 3 Tazi A. *Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis.* Eur Respir J 2006;27:1272-85.
- 4 Arico M, Haupt R, Russotto VS, et al. *Langerhans cell histiocytosis in two generations: a new family and review of the literature.* Med Pediatr Oncol 2001;36:314-6.
- 5 Vassallo R, Ryu JH. *Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis.* Clin Chest Med 2004;25:561-71.
- 6 Hance AJ, Basset F, Saumon G, et al. *Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis.* Ann NY Acad Sci 1986;465:643-56.
- 7 Mellman I, Steinman RM. *Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines.* Cell 2001;106:255-8.
- 8 Casolaro MA, Bernaudin JF, Saltini C, et al. *Accumulation of Langerhans' cells on the epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking.* Am Rev Respir Dis 1988;137:406-11.

- 9 Tazi A, Soler P, Hance AJ. *Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis*. Thorax 2000;55:405-16.
- 10 Geissmann F, Lepelletier Y, Fraitag S, et al. *Differentiation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis*. Blood 2001;97:1241-8.
- 11 Vassallo R, Jensen EA, Colby TV, et al. *The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations*. Chest 2003;124:1199-205.
- 12 Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, et al. *Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease*. Chest 2005;127:178-84.
- 13 Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al. *Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:216-23.
- 14 Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, et al. *Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease*. Chest 2003;123:1673-83.
- 15 Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, et al. *Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis*. Chest. 2004;125:1028-32.
- 16 Housini I, Tomaszewski JF Jr, Cohen A, et al. *Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. Comparison with findings on open lung biopsy*. Arch Pathol Lab Med 1994;118:523-30.
- 17 Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB, et al. *Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases*. Am Rev Respir Dis 1981;123:280-5.
- 18 Travis WD, Borok Z, Roush JH, et al. *Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases*. Am J Surg Pathol 1993;17:971-86.
- 19 Auerswald U, Barth J, Magnussen H. *Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X*. Lung 1991;169:305-9.
- 20 Feurestein IM, Archer A, Pluda JM, et al. *Thin-walled cavities, cysts, and pneumothorax in Pneumocystis carinii pneumonia: further observations with histopathologic correlation*. Radiology 1990;174:697-702.
- 21 Egeler RM, Neglia JP, Puccetti DM, et al. *Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms*. Cancer 1993;71:865-73.

LE POLMONITI INTERSTIZIALI FUMO-CORRELATE: POLMONITE INTERSTIZIALE DESQUAMATIVA E BRONCHIOLITE RESPIRATORIA CON INTERSTIZIOPATIA POLMONARE

Gianfranco Farinelli

Struttura di Studio e Trattamento delle Peumopatie Interstiziali, Ospedale Forlanini, Roma

Il gruppo delle pneumopatie infiltrative diffuse ritenute strettamente correlate al fumo di sigaretta è costituito da tre entità clinico-patologiche: la RB-ILD (Bronchiolite respiratoria associata interstiziopatia polmonare - *Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease*), la DIP (Polmonite interstiziale desquamativa - *Desquamative Interstitial Pneumonia*) e la PLCH (Istiocitosi polmonare X o Istiocitosi a cellule di Langerhans - *Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis*). Le tre condizioni morbose, di raro riscontro, risultano strettamente associate non soltanto dal comune agente causale, il fumo di sigaretta appunto (sebbene non siano ancora completamente chiariti i meccanismi patogenetici che ne sono alla base), ma altresì dall'evidenza che il bersaglio principale in tutte e tre è costituito dal bronchiolo terminale e/o respiratorio. L'altro elemento che le associa è la possibilità di riscontrare casi, definiti "ibridi", o *overlap*, che presentano aspetti istopatologici, radiologici e clinici comuni alle tre diverse malattie e ad altre malattie fumo-correlate (BPCO, enfisema), e in cui è possibile osservare contemporaneamente presente nello stesso paziente l'intero spettro delle lesioni, tanto da rendere difficile, qualche volta arbitraria, una precisa distinzione nosografica.

Queste le ragioni per cui molti Autori considerano le suddette entità morbose come aspetti

diversi di una comune condizione patologica fumo-correlata e preferiscono utilizzare il termine semplificativo di *smoking-related interstitial lung diseases* per definirle ¹.

La PLCH è oggetto di uno specifico capitolo di questa opera. Illustreremo qui di seguito la RB-ILD e la DIP che sono le due forme di pneumopatie *smoking-related* classificate nell'ambito delle Polmoniti Interstiziali Idiopatiche (IIP - *Idiopathic Interstitial Pneumonias*), quali entità nosograficamente ed istologicamente distinte, nel *Consensus Statement ATS/ERS* sulle polmoniti interstiziali idiopatiche pubblicato nel 2002 ².

Abbiamo detto delle difficoltà che spesso si incontrano per una precisa definizione diagnostica dei diversi processi; ciò si verifica in modo particolare per la RB-ILD e la DIP, sia sotto il profilo istopatologico che radiologico e clinico.

In effetti le due malattie sono caratterizzate da un identico fenomeno patologico, rappresentato dall'accumulo di macrofagi pigmentati nel tratto aereo distale, centrato nelle piccole vie aeree nella RB-ILD, massiccio e più uniformemente diffuso nelle cavità alveolari nella DIP. Anche sotto il profilo radiologico le due condizioni possono presentare molti punti di sovrapposizione, visto che l'alterazione principale è costituita da opacità *ground-glass*, sostenute dalla perdita di contenuto aereo conseguente all'accumulo macrofagico nel

tratto respiratorio distale.

La possibilità di una netta distinzione fra le due forme è per tali ragioni sempre stata e continua ad essere oggetto di discussione; molti Autori ritengono così che RB, RB-ILD e DIP siano differenti elementi di uno stesso spettro istopatologico e rappresentino diversi gradi di gravità di un identico processo morboso scatenato dal fumo di sigaretta ¹.

Descriveremo di seguito le due forme di polmonite interstiziale considerandole, in accordo con la corrente classificazione ATS/ERS, come entità clinico-patologiche separate, analizzandone parallelamente i singoli aspetti per mettere in evidenza le caratteristiche distintive e comuni (Tab. I).

Generalità

Bronchiolite respiratoria con interstiziopatia polmonare (RB-ILD)

Il riscontro di una Bronchiolite Respiratoria (RB) è considerato evento comune nella quasi totalità di soggetti forti fumatori, anche se asintomatici. Risalgono al 1974, ad opera di Niewoehner, i primi studi istologici che de-

scrivevano in giovani fumatori la presenza di accumuli di macrofagi pigmentati intorno ai bronchioli respiratori e negli alveoli adiacenti, con un caratteristico aspetto di moderata infiammazione e fibrosi peribronchiolare ⁴. Riscontri simili sono stati riportati in casistiche pubblicate successivamente, confermandone l'alta prevalenza nei fumatori ^{5 6}. Il quadro descritto, detto anche "bronchiolite del fumatore" è usualmente rinvenuto come alterazione patologica incidentale in fumatori, peraltro asintomatici ⁷.

Nel più importante degli studi recenti, pubblicato da Fraig nel 2002 ⁸, vengono riesaminate 156 biopsie tra le quali sono identificati 109 casi di RB. In questa serie i soggetti portatori di RB risultano essere tutti rappresentati da fumatori attivi o ex-fumatori; è emersa inoltre evidente una correlazione fra numero di pacchi-anno fumati ed il livello di pigmentazione citoplasmatica dei macrofagi, così come la presenza di fibrosi peribronchiolare è risultata associarsi ad un consumo maggiore di sigarette.

Se questi aspetti istopatologici, come detto riscontrabili frequentemente in materiale biotico proveniente da soggetti asinto-

Tabella I. Sommario delle principali caratteristiche di RB, RB-ILD e DIP.

Caratteristica	RB	RBILD	DIP
Ridotta funzione respiratoria	-	+	++
Macrofagi negli spazi aerei	+	+	++
Pigmentazione granulare all'interno dei macrofagi	+	+	+
Lesioni broncocentriche	++	++	-
Ground-glass all'HRCT	+/-	+	++
Ispessimento dei setti alveolari all'HRCT	+/-	Peribronchiolare	diffuso
Honeycombing e foci fibroblastici all'HRCT	-	-	-
Lesioni micronodulari	+	++	-
BAL	Macrofagi pigmentati	Macrofagi pigmentati	Macrofagi pigmentati, neutrofili o eosinofili variabili

(-): non presente/non variazioni; (+): presente/aumentato; (++): caratteristica significativa, marcato aumento
Da Davies et al., 2004 ³, mod.

matici, debbano essere considerati come una malattia o come una normale risposta al fumo di sigaretta, è da tempo materia di discussione. Le conclusioni cui sono pervenuti in questi ultimi anni i diversi Autori, in particolare dopo il lavoro di Fraig, sono che la RB rappresenti un marker morfologico altamente sensibile e specifico del fumo di sigaretta, e che sia una lesione istopatologica confinata ai soggetti fumatori, presente in qualche grado in tutti i fumatori attivi. In verità nel primo studio di Niewoehner e in alcuni dei successivi veniva riscontrata una discreta percentuale di soggetti non fumatori rispetto a quanto riportato nelle casistiche recenti; questa discordanza è messa in relazione principalmente a differenze nei criteri morfologici di classificazione e forse nella raccolta anamnestica. Nel già citato studio di Fraig sono stati identificati 5 casi di una variante di RB caratterizzata da accumulo di macrofagi nei piccoli bronchioli e negli spazi aerei adiacenti senza la presenza della tipica pigmentazione intracitoplasmatica, e tutti e 5 i casi appartenevano a soggetti che non avevano mai fumato; a tale fenomeno non è stata ancora data una spiegazione certa.

È peraltro da ricordare come il riscontro di accumuli peribronchiali di macrofagi pigmentati sia possibile anche in pneumopatie da esposizione ambientale a sostanze inalate diverse dal fumo di tabacco, in cui generalmente si rilevano noduli o altri aspetti indicativi di esposizione a polveri.

Rimane per molti versi a tutt'oggi incerto il confine che separa la RB -condizione come detto assai comune e frequente nei fumatori- dalla RB-ILD, interstiziopatia polmonare diffusa di raro riscontro.

Risale al 1987, da parte di Myers et al. ⁹, la prima descrizione di soggetti fumatori portatori di aspetti patologici, clinici, funzionali e radiografici indicativi di una pneumopatia interstiziale e, alla biopsia polmonare, di accumuli macrofagici peribronchiolari come nella RB con associato ispessimento dei setti

alveolari da infiltrato infiammatorio moderato e fibrosi estesa agli alveoli adiacenti. Questo rilievo veniva confermato in altre serie pubblicate successivamente ^{5,6}, consentendo così di rendere più precisa la distinzione fra RB e RB-ILD. Si ritiene in linea generale che questa distinzione si basi fundamentalmente su aspetti clinici: il termine RB-ILD va cioè

riservato alle forme di RB che manifestino una palese evidenza clinica, con presenza di una sintomatologia respiratoria e/o anomalie radiologiche e funzionali. Si tratterebbe, in altri termini, di una reazione infiammatoria bronchiolitica esagerata tale da provocare segni clinici e radiologici di una malattia interstiziale.

RB/RB-ILD

- *Respiratory Bronchiolitis (RB): is a common incidental finding on lung samples obtained from heavy smokers: pigmented macrophages accumulate within respiratory bronchioles ... usually found in asymptomatic individuals.*

Colby ⁷

- *Respiratory Bronchiolitis-associated interstitial lung disease (RB-ILD): is a clinically overt smoking-related interstitial lung disease in which essential histopathologic features are indistinguishable from RB where the patient largely is symptom-free.*

Davies ³

Polmonite interstiziale desquamativa (DIP)

Descritta per primo da Liebow nel 1965 ¹⁰, nel corso degli anni 1960 e '70 la DIP è stata considerata un pneumopatia interstiziale cronica idiopatica correlata alla UIP (pattern istopatologico della Fibrosi Polmonare Idiopatica), ritenendosi comunemente all'epoca che essa rappresentasse una fase iniziale, cellulata, di quest'ultima (ipotesi abbandono-

nata negli anni '90 e attualmente non più sostenibile sulla base di importanti aspetti epidemiologici, clinici e radiologici).

L'elemento istopatologico caratteristico della malattia è infatti rappresentato da accumulo intralveolare di cellule, costituite come già detto da macrofagi (e non da pneumociti desquamati come farebbe intendere il termine *desquamativo*).

La sua associazione con il fumo di sigaretta secondo quanto riportato in letteratura si aggirerebbe intorno al 90%^{11 12}. L'esistenza di una piccola minoranza di pazienti che non hanno mai fumato è confermata da più parti. Aspetti patologici di DIP si riscontrano a volte associati a diverse condizioni morbose, quali malattie del connettivo, pneumopatie da esposizione e da reazione a farmaci (nitrofurantoina)^{6 12}; sono inoltre descritte reazioni *DIP-like* in numerosi contesti patologici^{12 13}.

L'incidenza della DIP è fondamentalmente non nota, e si aggirerebbe probabilmente intorno all'8% delle polmoniti interstiziali idiopatiche¹². Essa ha comunque subito una nettissima diminuzione nella seconda metà degli anni '70, in gran parte a causa del riconoscimento della RB-ILD quale entità patologica distinta e dalla conseguente riclassificazione di molti casi di potenziale DIP in RB-ILD. Se esista poi un reale calo di incidenza della DIP legato ad una diffusa diminuzione dell'abitudine tabagica è un dato non ancora accertato.

Istopatologia

Gli aspetti istopatologici fondamentali della RB e della RB-ILD sono come detto pressoché sovrapponibili, e consistono nell'accumulo di macrofagi alveolari all'interno dei bronchioli respiratori e degli alveoli centrolobulari circostanti. Questi macrofagi sono caratterizzati da un citoplasma eosinofilo cristallino contenente un materiale pigmentato finemente granulare di aspetto oro-brunastro, che si ritiene rappresentare residui di

fumo di sigaretta. Non si repertano macrofagi con citoplasma schiumoso.

In generale è riscontrabile un moderato infiltrato flogistico linfo-monocitario nelle pareti dei bronchioli e degli alveoli circostanti. Molto più variabile la presenza di un ispessimento fibrotico dei setti alveolari peribronchiolari con presenza di fibroblasti e deposizione di collagene con aspetti tipicamente radiati¹⁵. Questi ultimi elementi risultano generalmente assenti nelle forme di RB asintomatiche.

Il parenchima polmonare posto a distanza dai tratti interessati può mostrare aspetti di iperinflazione o palesi alterazioni enfisematose, oppure risultare normale¹⁶.

Da rilevare come in questo quadro siano assenti foci fibroblastici ed alterazioni *honeycombing* che, se presenti, starebbero ad indicare la presenza di una condizione patologica diversa.

La velocità con cui le alterazioni patologiche RB scompaiono dopo cessazione del fumo risulta molto variabile; la severità di esse, infatti, sembra a volte sorprendentemente cambiare poco tra fumatori attivi ed ex-fumatori. Fraig ha descritto la possibile persistenza di alterazioni anche a distanza di anni dall'interruzione del tabagismo, rilevando in generale una maggior estensione delle lesioni nei fumatori attivi ed una minore pigmentazione macrofagica fra gli ex-fumatori⁸. È stato ipotizzato che sotto il profilo dell'evoluzione dopo cessazione del fumo esistano due sottogruppi di pazienti, dei quali uno presenta rapida regressione dei segni di RB e l'altro invece persistenza della malattia, probabilmente in relazione ad una differente risposta macrofagica nei diversi individui⁸.

Le alterazioni istopatologiche caratteristiche della DIP sono costituite da un diffuso ispessimento dei setti alveolari, da iperplasia dei pneumociti di II tipo e soprattutto da un intenso accumulo in sede endoalveolare di macrofagi pigmentati morfologicamente identici a quelli osservabili nella RB⁹⁻¹¹. La distribuzione dei macrofagi appare in gene-

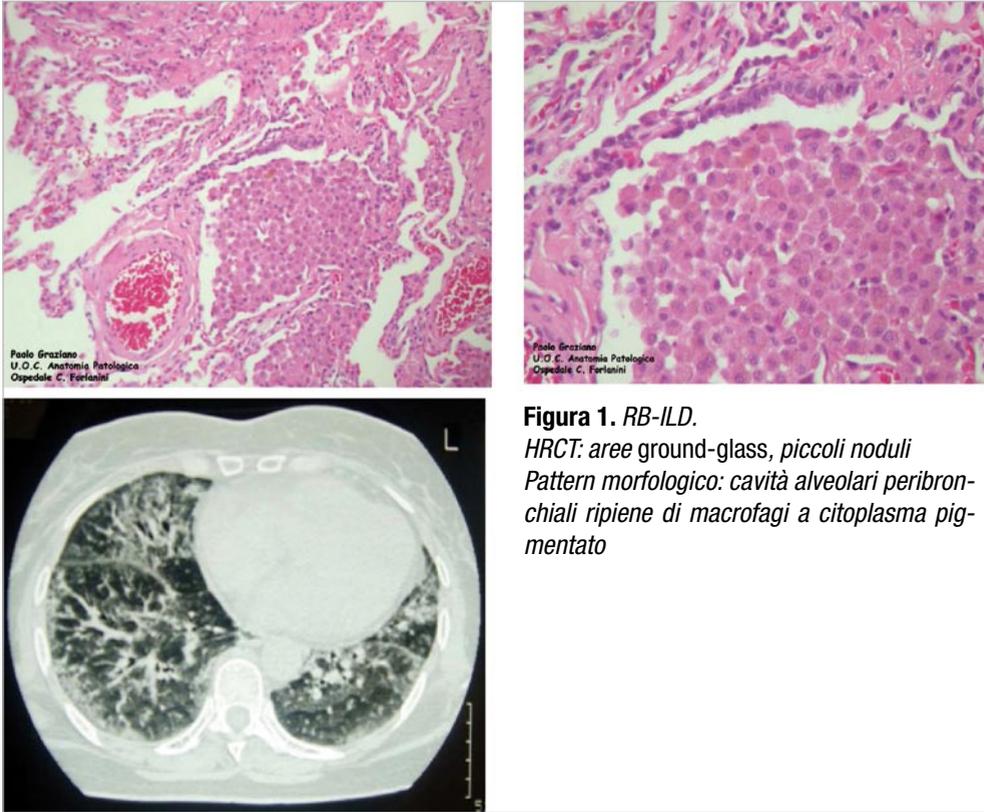


Figura 1. RB-ILD.

*HRCT: aree ground-glass, piccoli noduli
Pattern morfologico: cavità alveolari peribronchiali
ripiene di macrofagi a citoplasma pigmentato*

rale diffusa, anche se non proprio uniforme, non *patchy*, non bronchiolocentrica (a differenza della RB), e l'architettura polmonare risulta in generale conservata. Frequentemente associate alterazioni fibrotiche, di grado variabile da caso a caso, ma gli aspetti infiammatori sono modesti¹⁷. Frequentemente anche la presenza di alterazioni enfisematose, in particolare di dilatazione degli spazi aerei con concomitante fibrosi¹⁸.

Aree di reazione *DIP-like*, istologicamente indistinguibili dalla DIP, sono state osservate in quadri palesemente definibili come RB-ILD⁸, a confermare, come già detto, la possibile coesistenza di aspetti patologici comuni alle due malattie.

In una recente casistica si è messa in evidenza una significativa maggior estensione

nella DIP rispetto alla RB-ILD di alterazioni fibrotiche interstiziali, di follicoli linfatici e di infiltrati eosinofili¹⁸.

Per quanto riguarda i non rari casi di DIP osservati in non fumatori, non sono stati identificati aspetti istopatologici in qualche modo differenti rispetto alla categoria dei fumatori; in uno studio recente su soggetti non fumatori non sono emersi elementi clinici o di laboratorio indicativi di una sottostante collagenopatia né di una storia familiare di malattie del connettivo¹⁹.

Radiologia

La radiografia standard del torace è in generale di valore diagnostico relativamente scar-

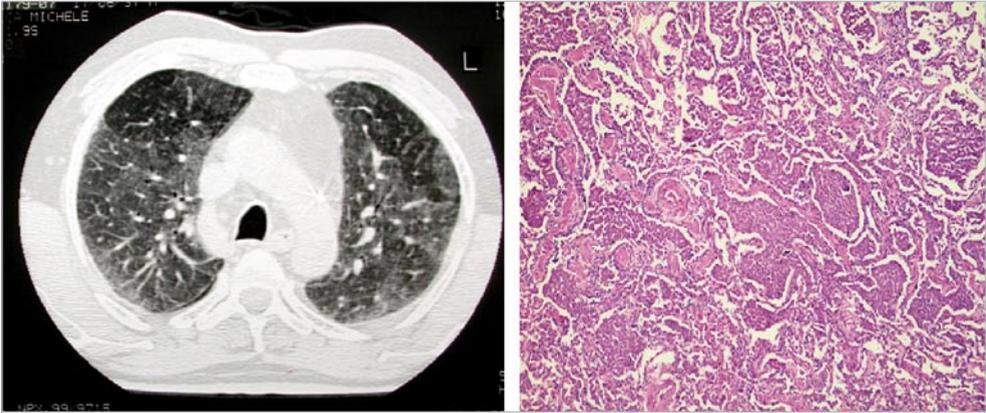


Figura 2. DIP.

A - HRCT: aree a vetro smerigliato

B - Pattern morfologico: diffuso accumulo di macrofagi endoalveolari associato a modico ispessimento settale

Da tenere a mente:

Gli aspetti istopatologici della RB-ILD possono essere indistinguibili da quelli della DIP.

Respiratory Bronchiolitis-associated interstitial lung disease (RB-ILD)-Istopatologia ⁹

- Aspetto principale: accumulo di macrofagi alveolari caratterizzati da citoplasma eosinofilo contenente pigmentazione bruno-chiara all'interno dei bronchioli respiratori.
- Infiltrato che si estende negli alveoli adiacenti; infiltrazione cellulare cronica infiammatoria nella parete bronchiolare ed alveolare.
- In modo più variabile: presenza di ispessimento dei setti alveolari peribronchiolari da parte di fibroblasti con deposizione di collagene.

so, e in particolare nelle forme di RB. Anche per quanto riguarda la stessa RB-ILD, nella quale vengono descritti ispessimenti delle pareti bronchiali e opacità *ground-glass*, il riscontro alla radiografia convenzionale di alterazioni significative è riferito come poco

DIP-Istopatologia ¹⁰

Il caratteristico pattern istopatologico DIP è costituito da un diffuso ispessimento dei setti alveolari, con iperplasia dei pneumociti di II tipo, e da accumulo negli spazi alveolari di macrofagi pigmentati, *diffuso e senza distribuzione bronchiolocentrica*.

frequente, anche in casi in cui sono presenti vistose alterazioni alla HRCT ²⁰. Probabilmente a questa condizione patologica doveva riferirsi lo storico termine di “polmone sporco” del fumatore un tempo usato per descrivere nei bronchitici cronici il pattern di “aumento del disegno vascolare nel polmone”. In studi datati venivano descritte nei soggetti fumatori alterazioni reticolonodulari e piccole opacità irregolari; Weiss riuscì a correlare detti aspetti con l'entità del fumo e con la presenza all'esame istologico di bronchiolite respiratoria ²¹. Il dato è stato confermato anche più recentemente. Assai più rare invece le descrizioni di opacità *ground-glass*.

Anche per quanto riguarda la DIP le altera-

zioni riscontrabili alla radiografia convenzionale sono assai variabili e aspecifiche. Nella descrizione originale di Liebow opacità *ground-glass* predominanti nei lobi inferiori rappresentavano l'alterazione di maggiore rilievo; in studi successivi, però, il dato non riceveva conferma, ed il *ground-glass* risultava anzi essere assai meno frequente rispetto ad un più diffuso pattern reticolonodulare²². Anche per quanto riguarda la DIP esiste la possibilità che la radiografia convenzionale risulti completamente normale pure in forme accertate biopicamente (nel 22% dei casi in una recente casistica)¹⁴.

La HRCT, come per tutta la patologia interstiziale, è chiaramente la metodica di elezione nello studio di RB-ILD e DIP; essa consente di definire con esattezza tutti gli aspetti radiologici, risultando assai sensibile nel rilevare la presenza di alterazioni, sia pure modeste e limitate, nei soggetti fumatori anche in assenza di sintomatologia clinica.

In uno studio che includeva pazienti asintomatici, fumatori attivi, ex fumatori e soggetti mai fumatori, Mastora et al.²³ alcune anomalie (Tab. II).

Il fatto che in un terzo dei fumatori asintomatici possono essere presenti noduli mal definiti e aree di *ground-glass* riveste particolare importanza, poiché ne deriva la possibilità di sovradiagnosticare una malattia

interstiziale qualora ci si basi soltanto su tali aspetti radiografici.

Le principali caratteristiche radiologiche delle due malattie sono riportate nella Tabella III.

Practical difficulties for the radiologist in DIP and RB-ILD

There is an overlap in CT appearance between RB and RB-ILD and DIP: Poorly defined nodules and regions of ground-glass attenuation are features common to both¹.

Ground-glass opacification (a consistent finding in DIP and RB-ILD) is a wholly non specific sign on CT... Thus, for all patients with suspected interstitial lung disease a good rule is to consider the CT features in concert with clinical, physiological and histopathological informations¹⁸.

Per quanto riguarda la RB-ILD le alterazioni HRCT sono costituite da micronoduli centrolobulari sfumati, mal definiti, a bassa densità, e da aree di opacità *ground-glass*.

Le aree di *ground-glass* rappresentano le zone di infiltrazione più abbondante dei setti e degli spazi alveolari da parte dei macrofagi, mentre i noduli centrolobulari sono costituiti da accumuli di macrofagi intorno ai bron-

Tabella II. Alterazioni broncopolmonari riscontrabili all'HRCT in inspirazione.

Caratteristica	Fumatori (n = 144)	Ex-fumatori (n = 47)	Non fumatori (n = 59)
Noduli mal definiti	33%	6%	No
Aree di <i>ground-glass</i>	33%	4%	No
Efisema	40%	19%	No
Ispessimento pareti bronchiali	33%	23%	2%
Opacità polmonari	14%	6%	7%
Eterogenee ipodafanie polmonari	8%	4%	2%
Bronchioloectasie	4%	No	No

Tabella III. Principali alterazioni radiologiche in pazienti con DIP e RB-ILD.

	DIP	RB-ILD
Radiografia standard del torace	Aspetti variabili: <i>Opacità ground-glass</i> <i>Pattern reticolonodulare</i>	Pattern reticolonodulare <i>Opacità ground-glass</i> (meno comune)
TAC Torace ad alta Risoluzione (HRCT)	<i>Opacità ground-glass</i> (zone medie ed inferiori; subpleurica o random)	Aspetti variabili: <i>Normale</i> <i>Opacità ground-glass</i> (focali/diffuse) <i>Noduli centrolobulari</i>
	Segni di fibrosi (ispessimenti, linee intralobulari bronchiectasie da trazione)	
	Meno comuni: enfisema noduli centrolobulari/ subpleurici, consolidazioni	Meno comuni: enfisema segni di fibrosi opacità a mosaico

Da Desai et al., 2003¹⁸, mod.

chioli respiratori; il riscontro più comune (75% dei casi) è quello di micronoduli di 3-5 mm di diametro, scarsamente visibili. Fatto importante, le alterazioni descritte appaiono generalmente diffuse e non dimostrano una prevalenza zonale^{1 24 25}.

Altri aspetti sono riportati come più rari, con incidenze variabili: bande di atelettasia, opacità reticolari lineari, ispessimento delle pareti bronchiolari, aree di enfisema centrolobulare²⁶.

Le stesse alterazioni all'HRCT descritte per la RB-ILD, seppure con limitata estensione e non associate a compromissione della funzione respiratoria, sono state riscontrate con frequenza in studi effettuati su fumatori, e vengono pertanto considerate il profilo tomografico caratteristico della RB. Può perciò risultare assai difficile una distinzione fra RB e RB-ILD basata sulle caratteristiche radiologiche, vista la loro sostanziale identità; esse risultano essere comunque chiaramente assai più evidenti e diffuse nelle forme RB-ILD, tanto che è oggi convinzione comune, che la gravità delle alterazioni riscontrabili all'HRCT costituisca un pilastro diagnosti-

co fondamentale nella distinzione fra RB e RB-ILD³.

Aree di ipodensità "a mosaico", reperto tomografico tipico di una patologia delle piccole vie aeree e sostenuto da fenomeni di *air-trapping*, sono riscontrabili nella RB e soprattutto nella RB-ILD, e risultano comunque essere assai più frequenti nei fumatori rispetto ai non fumatori. Il riscontro di questo tipo di alterazione, problematico in un contesto di opacità *ground-glass*, può essere assai più frequente associando scansioni in espirazione. Comunque nelle casistiche di più recente pubblicazione, che rappresentano la sola descrizione definitiva del quadro HRCT nella RB-ILD, aree di ipodensità a mosaico sono risultate presenti in TC in inspirazione in più del 35% dei casi²⁰. Fatto di grande rilevanza per la diagnosi differenziale è che la presenza di aree a mosaico è riscontro costante in altre patologie caratterizzate da impegno delle piccole vie aeree, come la bronchiolite costrittiva, la polmonite da ipersensibilità, le bronchiectasie, la sarcoidosi.

In ragione della riduzione del contenuto ae-

reo alveolare conseguente all'accumulo di macrofagi e all'ispessimento dell'interstizio, l'alterazione tomografica peculiare che si riscontra nella maggior parte dei casi di DIP è costituita, come logico attendersi, da aree di opacità *ground-glass*. Nel più vasto studio disponibile a tutt'oggi, che a ragione della rarità della malattia ha richiesto la partecipazione di più centri, e in cui sono stati presi in esame 22 pazienti, le aree di *ground-glass* risultavano presenti in tutti i casi, con distribuzione bilaterale, simmetrica, e prevalentemente basale; riscontrabile una localizzazione subpleurica nel 60% circa di essi ²⁷. Da rilevare come questa distribuzione risulti sostanzialmente diversa rispetto a quella non-zonale osservabile nella RB-ILD, e questo costituisce un elemento importante per la diagnosi differenziale. Va segnalato però che in circa un quarto dei casi le opacità risultano completamente random, senza una localizzazione zonale apparentemente predominante; ciò implica come conseguenza che la DIP non dovrebbe mai essere esclusa soltanto sulla base della distribuzione del *ground-glass* ¹²⁰.

Altre alterazioni descritte sono rappresentate da opacità lineari irregolari, osservate in circa la metà dei casi, a localizzazione prevalentemente basale ed associate ad un certo grado di distorsione dell'architettura parenchimale, a bronchioloectasia da trazione e a piccole cisti aeree periferiche probabilmente costituite da bronchioli e dotti alveolari dilatati. Nel 30% dei casi di DIP Akira et al. ²⁸ riscontrarono all'interno delle zone di *ground-glass* piccoli spazi aerei di tipo cistico, dovuti a dilatazione dei dotti alveolari, che possono regredire spontaneamente o restare immutati, diversi dal quadro della fibrosi ad alveare e che, piuttosto, devono essere differenziati da piccole aree di enfisema centrolobulare ²⁹. Tutti questi ultimi aspetti, indicativi di una condizione di fibrosi polmonare, risultano generalmente di estensione molto limitata, tale da non configurare in

ogni caso quadri di *honeycomb* suggestivi di un pattern UIP. A tale proposito, in una serie di recente pubblicazione comprendente anche alcuni pazienti in follow up a lungo termine, l'entità delle alterazioni fibrotiche osservate non è mai stata ritenuta compatibile con un pattern UIP, mentre lo è stata invece con quello di una NSIP variante fibrotica ¹⁹. Importante sottolineare come gli aspetti tomografici descritti siano piuttosto aspecifici, tanto che in uno studio recente la diagnosi presuntiva di DIP fatta da un gruppo di radiologi toracici esperti è risultata corretta soltanto nel 59% dei casi ³⁰.

RB-ILD – punti da ricordare:

- Il paziente può essere asintomatico.
- La radiografia del torace può essere normale.
- Circa un terzo dei fumatori asintomatici può presentare alterazioni all'HRCT.
- La sensibilità dell'HRCT ha notevolmente aumentato il numero di coloro che devono essere valutati per una presunta interstiziopatia.

DIP – punti da ricordare:

- Oltre il 90% dei pazienti con DIP è fumatore.
- RB-ILD e DIP possono essere punti di uno spettro istologico.
- La DIP non è precursore della UIP.

Esami funzionali respiratori

Per quanto riguarda la RB-ILD, il grado di compromissione funzionale respiratoria risulta essere piuttosto variabile nelle diverse serie pubblicate. Il quadro tipico predominante è comunque quello di un deficit ventilatorio restrittivo associato ad una moderata riduzione della DLCO.

È stato osservato in alcuni casi che alla presenza di alterazioni fibrotiche peribronchiolari all'HRCT non risultano associati deficit funzionali di rilievo ¹. Una delle possibili spiegazioni del fenomeno risiede nel fatto che in alcuni individui gli indici respiratori di partenza, pre-fumo, possano essere del 110-120% del teorico, cosicché la perdita di funzione respiratoria non riduce i parametri al di sotto del range di normalità. È possibile al contrario riscontrare casi di riduzione funzionale inaspettatamente severa, specie per quanto riguarda diffusione del CO, probabilmente per la presenza di concomitanti alterazioni enfisematiche. L'esistenza di enfisema, causa di un deficit ventilatorio ostruttivo, può da un lato contribuire a mantenere a valori pressoché normali i volumi polmonari (così come si riscontra in altre malattie fibrotiche, tipicamente nella UIP), ma può condurre nella RB-ILD ad una sproporzionata riduzione della DLCO, fino al 50% del predetto ³¹.

Così, sebbene il livello di compromissione funzionale respiratoria costituisca un elemento chiave nella diagnosi differenziale fra RB e RB-ILD, il pattern (restrittivo o ostruttivo) ed il grado del difetto non dovrebbero essere utilizzati da soli nel giudizio diagnostico, ma sempre in un complessivo contesto radiologico-clinico-funzionale.

Nella DIP le alterazioni più comunemente riscontrabili sono costituite da una riduzione, anche molto marcata, della DLCO con un pattern ventilatorio restrittivo (50% dei casi circa) o a volte normale, più raramente ostruttivo. Nelle forme avanzate di malattia è presente ipossiemia arteriosa, in alcuni casi di grado molto severo ⁶.

Il lavaggio broncoalveolare

Il profilo citologico del BAL nelle due malattie risulta essere non specifico ma comunque "caratteristico" ³². Si evidenziano

alcune differenze sostanziali. Nella RB-ILD si osserva un cospicuo aumento dei macrofagi che tipicamente si presentano con citoplasma pigmentato. Può essere presente una modesta neutrofilia, ma risultano sempre assenti eosinofilia o linfocitosi. Il dato non permette la distinzione fra RB e RB-ILD, ma aiuta ad escludere altre patologie ³³, soprattutto può consentire la distinzione con altre malattie che presentano aspetti HRCT simili, come la polmonite da ipersensibilità o la polmonite interstiziale linfocitaria (LIP), che sono caratterizzate da un BAL tipicamente linfocitario.

Nella DIP il BAL rivela un pattern differente: più contenuto l'aumento dei macrofagi pigmentati, in generale si osserva incremento dei linfociti o dei neutrofili, con o senza aumento degli eosinofili.

Nella RB-ILD anche la biopsia transbronchiale può risultare di elevata resa diagnostica, visto che la malattia è incentrata intorno al bronchiolo terminale e respiratorio, a differenza della DIP, in cui il quadro istologico è in genere assolutamente aspecifico ³².

Aspetti clinici, prognostici e terapeutici

Le manifestazioni cliniche più frequenti della RB-ILD e della DIP sono rappresentate da un esordio insidioso con dispnea da sforzo e tosse generalmente secca, persistente, più raramente produttiva di espettorato ^{6 9 16 31}. Spesso presente una sintomatologia generale, costituita da astenia, perdita di peso, dolori toracici.

Dal punto di vista obiettivo è frequente il riscontro di crepitii basali all'apice dell'inspirazione, meno quello di ippocratismo digitale, descritto soprattutto nella DIP.

Nelle forme di malattia più avanzate sono presenti i segni di insufficienza respiratoria, e la dispnea può essere presente anche a riposo, accompagnata da cianosi ed ipos-

siemia marcata, in particolare nella DIP, più raramente nella RB-ILD.

Sebbene queste due forme di malattia interstiziale siano considerate assolutamente “benigne”, in alcuni casi esse possono associarsi a quadri di fibrosi anche piuttosto estesa. È evidente comunque, anche se siamo finora in possesso di osservazioni longitudinali piuttosto scarse, che la prognosi sia nettamente migliore rispetto alle altre forme di polmonite interstiziale idiopatica, in particolare della UIP e della NSIP fibrotica ¹¹.

Una grande parte dei pazienti mostra un decorso clinico “stabile”, anche a fronte di lesioni radiologiche persistenti; è stato comunque segnalato un certo tasso di mortalità per motivi respiratori, in particolare per la DIP. A tale proposito, tra i lavori più datati, Carrington ha riportato un tasso di mortalità del 27,5% in un gruppo di 40 pazienti con DIP seguiti per una durata media di 9 anni ¹¹. Analoghi risultati sono stati riportati da Yousem ⁶, con un tasso pari al 32% nei 36 casi di DIP, di fronte all’assenza di mortalità nei 18 casi di RB-ILD. In linea generale, anche sulla base di report più recenti, sembra possibile ritenere che la RB-ILD manifesti una prognosi migliore rispetto alla DIP ¹.

Per quanto riguarda la questione della progressione della RB-ILD e della DIP verso quadri fibrotici che possano essere evocativi di una UIP, non esistono come detto evidenze riportate in letteratura. In due dei lavori più cospicui sul follow up a distanza ^{27 28} non sono stati riscontrati casi ad evoluzione fibrotica con aspetti simil-UIP, salvo 1 caso di DIP osservato da Hartman.

Esistono parecchie evidenze che la sola cessazione del fumo sia sufficiente come approccio terapeutico iniziale, essendo segnalati casi di regressione o comunque di non progressione delle lesioni, e spesso di “risoluzione” dei sintomi ⁶; in lavori recenti sono però riferiti molti casi di persistenza di RB anche dopo anni dall’aver smesso di fumare ⁸, a dimostrare che l’influenza dell’abitudine tabagica nel decor-

DIP e RB-ILD – Aspetti prognostici

DIP:

- prognosi buona;
- possibile risoluzione;
- risposta alla terapia attesa;
- possibile progressione verso quadri fibrotici;
- possibile exitus per insufficienza respiratoria.

RB-ILD:

- prognosi buona;
- possibile risoluzione;
- risposta alla terapia non attesa;
- non riferiti casi di insufficienza respiratoria né exitus.

so clinico non è stata ancora sufficientemente delineata.

La maggior parte dei pazienti in letteratura ^{8 22} ha comunque ricevuto un trattamento cortisonico empirico, soprattutto nelle forme caratterizzate da maggiore compromissione respiratoria e in quelle non risolte con la cessazione del fumo. I risultati in verità si sono dimostrati assai variabili ed incostanti, e le percentuali di regressione delle manifestazioni cliniche appaiono piuttosto diverse nelle varie casistiche, anche in funzione dei dosaggi e dei regimi terapeutici adottati. A tale proposito diversi Autori ritengono plausibile che gli antigeni del fumo di sigaretta, oppure particolari alterazioni di tipo infiammatorio da questi sostenute, possano persistere a lungo nel polmone provocando una reazione infiammatoria cronica che continua nonostante la cessazione del fumo ed il trattamento ¹⁴. Altro elemento che può contribuire frequentemente alla mancanza di una risposta terapeutica clinicamente evidente è rappresentato dalla concomitante presenza di enfisema.

Le esperienze terapeutiche sono state finora ristrette ai farmaci utilizzati nelle altre forme di polmonite interstiziale idiopatica, ovvero i corticosteroidi eventualmente in associa-

zione con agenti immunosoppressivi, le cui funzioni e indicazioni in questi processi non sono ancora stati precisati. Se e come trattare la RB-ILD è questione difficile, specialmente alla luce di una prognosi generalmente benigna. La cessazione del fumo va naturalmente incoraggiata, anche se non siamo in possesso di dati concreti circa gli effetti benefici che ne conseguono¹⁷. Una evidente risposta alla terapia farmacologica nelle forme di RB-ILD non dovrebbe ritenersi di regola attendibile se non in una ristretta percentuale di pazienti, contrariamente a quanto accade invece nella DIP, ed i benefici derivanti da un eventuale trattamento cortisonico prolungato, da riservare a forme con particolari alterazioni funzionali non rispondenti all'interruzione del fumo, dovrebbero essere commisurati ai prevedibili effetti collaterali. Per quanto riguarda la DIP, sulla base delle esperienze riportate viene suggerito in letteratura un protocollo di terapia steroidea che prevede dosaggi iniziali fra 40 e 60 mg/die di prednisone (per 4-6 settimane), con durata complessiva di 6-9 mesi in base al grado della risposta. Un effetto favorevole e da attendersi nella maggior parte dei pazienti; sono segnalati tuttavia casi di mancata risposta (anche utilizzando associazioni con immunosoppressori) anche quando non siano presenti lesioni fibrotiche troppo avanzate.

Sono descritte ricadute dopo una iniziale regressione, anche a distanza di anni, ed inoltre casi di recidiva su polmone trapiantato a causa della ripresa dell'abitudine al fumo³⁴.

Aspetti diagnostici

Così come raccomandato nel Consensus ATS/ERS per tutte le pneumopatie infiltrative diffuse, il processo diagnostico è un processo "dinamico" che richiede una stretta collaborazione fra clinico, radiologo e patologo, e la diagnosi finale deve scaturire dal

confronto dei diversi elementi ed essere perciò una diagnosi clinico-radiologico-patologica².

La diagnosi di RB-ILD richiede la coesistenza di un quadro clinico appropriato, ed in particolare la presenza di una sintomatologia respiratoria in soggetto che sia fumatore attivo almeno negli ultimi 6 mesi, con alterazioni radiografiche compatibili che non siano troppo limitate, e con un certo grado di compromissione funzionale respiratoria. Come già detto in precedenza, la distinzione fra RB e RB-ILD, che presentano un quadro istopatologico sostanzialmente sovrapponibile, si fonda proprio sugli aspetti clinico-funzionali-radiologici presenti in quest'ultima. La diagnosi di RB-ILD non dovrebbe essere mai fatta sulla base dei soli parametri funzionali respiratori o sulle alterazioni all'HRCT separatamente, visto che identici aspetti tomografici sono riportati in studi su fumatori asintomatici e su casi RB-ILD, con la sola differenza di un diverso grado di estensione. In conclusione, la combinazione di definite alterazioni radiologiche che non siano soltanto marginali e di alterazioni fisiopatologiche non chiaramente attribuibili ad altra malattia respiratoria, unitamente al riscontro istologico di una RB, definisce una RB-ILD¹.

Dal punto di vista radiografico, come già accennato, alcune malattie interstiziali possono entrare nella diagnosi differenziale con la RB-ILD, in particolare la DIP, la NSIP, alcune forme di UIP, le polmoniti da ipersensibilità, la sarcoidosi, la polmonite interstiziale linfocitaria.

In molti di questi casi il BAL può rivelarsi elemento diagnostico importante, soprattutto perché consente di escludere le patologie interstiziali caratterizzate da profili cellulari differenti; non solo la DIP ma anche le forme fibrotiche e quelle che presentano alveolite linfocitaria o eosinofila^{32,33}.

Anche la Biopsia Transbronchiale può rivelarsi di grande utilità nella diagnosi differenziale.

In conclusione, l'integrazione di dati HRCT, clinici, funzionali, unitamente al BAL e alla Biopsia Transbronchiale, può aiutare a distinguere la RB-ILD da altre malattie polmonari, e attualmente, con una esperienza in progressivo incremento in queste patologie, ridurre la necessità di ricorrere alla biopsia chirurgica per giungere alla diagnosi, riservandone l'esecuzione soltanto ai casi più incerti e complessi, quando altre più gravi malattie interstiziali debbano essere escluse³.

Anche per quanto riguarda la DIP gli elementi diagnostici fondamentali sono costituiti dagli aspetti clinici, radiologici e funzionali: presenza di una sintomatologia di tosse e dispnea in un soggetto adulto fumatore con riduzione della DLCO e riscontro di un quadro radiografico tipico: opacità simmetriche bilaterali tipo *ground-glass* o reticolari. Il profilo BAL può essere utile nell'escludere altre malattie. Quando persista il ragionevole dubbio di essere in presenza di una malattia interstiziale a prognosi più severa, indicato il ricorso alla biopsia chirurgica³.

Gli aspetti HRCT di opacità *ground-glass* intense e regionali caratteristici della DIP possono a volte far dubitare di essere di fronte a forme più aggressive di polmonite interstiziale idiopatica, cioè UIP e NSIP. Ma una maggior incertezza può incontrarsi nel distinguere la RB-ILD dalla polmonite da ipersensibilità (HP), visto che il riscontro di noduli mal definiti e di opacità a mosaico è comune alle due patologie. In questi casi una storia di fumo di sigaretta può rappresentare l'elemento determinante per la diagnosi, visto che la HP è assolutamente rara nei fumatori attivi. Anche il BAL può essere elemento fondamentale: una linfocitosi testimonia per una HP, come un aumento dei macrofagi per una RB-ILD. Pertanto si può ritenere in linea generale non necessario il ricorso alla biopsia chirurgica per risolvere i dubbi diagnostici.

Elemento di maggior problematicità può

essere costituito dalla contemporanea coesistenza di diversi processi patologici fumo-correlati che può rendere il quadro complesso dal punto di vista diagnostico e impone, di stabilire ove possibile quale sia quello dominante.

Il processo per raggiungere una diagnosi in un paziente con Polmonite Interstiziale Idiopatica è un processo dinamico, che richiede una stretta comunicazione fra clinico, radiologo e patologo ...

La diagnosi finale dovrebbe essere raggiunta solo dopo che pneumologo, radiologo e patologo abbiano rivisto tutti i criteri clinici, radiologici e istologici ...

(diagnosi clinico-radiologico-patologica)

ATS/ERS Consensus²

Pneumopatie infiltrative diffuse fumo-correlate. I casi "ibridi"

Abbiamo già in precedenza accennato alle difficoltà pratiche cui ci si trova frequentemente di fronte per raggiungere una diagnosi differenziale fra RB-ILD e DIP in ragione del possibile sovrapporsi nello stesso individuo di alterazioni istopatologiche e radiologiche comuni alle due malattie, tanto che da più parti viene messa in dubbio una reale differenza nosografica fra esse. Per esempio, se in un caso sono riscontrabili aspetti definibili come DIP insieme ad aspetti RB-ILD, sulla base dell'estensione diffusa dei primi e a chiazze dei secondi, di fronte a quale malattia ci troviamo, DIP o RB-ILD?

Il discorso diventa ancor più complesso se prendiamo in esame le tre condizioni chiamate con il termine di *smoking-related interstitial lung diseases*, e cioè la PLCH insieme alla RB-ILD e alla DIP. Il riscontro infatti di

casi “ibridi” di queste tre patologie è evento da più parti riferito come frequente^{18 34 35}. È cioè possibile in alcuni singoli casi ritrovare contemporaneamente presenti all’esame istologico foci di DIP, lesioni stellate che possono rappresentare una PLCH attiva o guarita, ed aspetti di RB. In molti lavori istopatologici, anche datati, è stata documentata la frequente associazione di alterazioni *DIP-like* in campioni biotici di pazienti con PLCH³⁶. In un lavoro, recentemente pubblicato da Vassallo³⁷, è stato dimostrato come in casi di PLCH diagnosticati con biopsia la coesistenza di vari gradi di alterazioni *RB/DIP-like* fosse pressoché costante. In una maggior parte di pazienti la presenza di queste alterazioni non riveste un significato clinico rilevante, ma solo riflette l’avvenuta esposizione al fumo di sigaretta; in altri invece l’estensione degli aspetti *RB/DIP* può rivelarsi così importante da provocare un ispessimento interstiziale ed un certo grado di riempimento alveolare tali da dare luogo ad aspetti di opacità *ground-glass* all’HRCT, aspetti assolutamente atipici per una PLCH “pura”. È inoltre stato inoltre dimostrato, esaminando 14 pazienti con PLCH, che l’estensione degli aspetti *RB/DIP* correla in maniera significativa con la complessiva quantità di sigarette fumate al momento della biopsia, ma non correla affatto con il grado di alterazione funzionale respiratoria.

E a questo proposito nasce una questione fondamentale: il paziente in cui si dimostrino lesioni PLCH che si sovrappongono ad alterazioni importanti e diffuse tipo *RB-ILD* o *DIP*, ha più di una malattia? Nel già citato lavoro di Vassallo si afferma come non sembri probabile che in simili casi il paziente sia portatore di due malattie, cioè una *DIP* (o *RB-ILD*) e una PLCH, ma risulti invece corretto definire la condizione come una PLCH con aspetti preminenti di alterazioni *RB* o *DIP*, analogamente a quanto avviene per la *UIP* dove anche in presenza di aree con pattern istopatologico di *NSIP* la diagnosi finale

è sempre quella della malattia a prognosi più grave, e cioè *UIP*.

Quale diagnosi può invece essere fatta di fronte ad un caso, come quello da noi osservato, in cui si rilevano sui campioni biotici i seguenti aspetti: una singola lesione polmonare diagnostica di PLCH, cioè un cluster di cellule *CD1a /S100* positive (meno del 5% del tessuto), ed estese manifestazioni di *RB* (95% del tessuto)? Si tratta di Istiocitosi o di *RB-ILD*? Sembra condivisibile che in assenza di un pattern tomografico fortemente indicativo (es. diffusamente cistico) non sia corretta una diagnosi di PLCH, e sia invece preferibile utilizzare il termine generico di “malattia interstiziale fumo-correlata con prevalenti aspetti *RB-ILD*”.

È d’altra parte riportato un possibile moderato incremento di cellule di Langerhans in associazione con lesioni tipicamente *RB* nei fumatori, in assenza di chiari segni di una PLCH.

Sia nella *RB-ILD* che nella *DIP* si riscontrano con una certa frequenza focali dilatazioni degli spazi aerei associati a fibrosi che a volte può presentarsi stellata e centrolobulare. Si può trattare di forme subcliniche guarite di PLCH? Oppure semplicemente di lesioni enfisematose in fumatore. Il fatto che la PLCH può decorrere con aspetti subclinici ed indagnosticata e con finissime modeste alterazioni patologiche può far dubitare che la dilatazione di spazi aerei con fibrosi osservabile in associazione all’enfisema e tipicamente riscontrabile nella *RB-ILD* e nella *DIP*, non rappresenti altro che l’esito di una PLCH subclinica decorsa subdolamente³⁸.

Per quanto attiene le alterazioni HRCT, è possibile affermare che la presenza di opacità *ground-glass* costituisca una manifestazione poco comune nei casi di PLCH; è però da sottolineare che la presenza di overlap fra i diversi aspetti radiologici dei singoli pattern di alterazione istopatologica delle tre malattie è stata riscontrata in più casistiche, e ciò comporta la ovvia conseguenza di evi-

denti difficoltà diagnostiche e di una estrema cautela nello stabilire una diagnosi finale in assenza di riscontri biotici.

In definitiva, indipendentemente da quale sia la lesione patologica sulla quale venga formulata la diagnosi, l'intero spettro delle alterazioni delle malattie interstiziali fumo-correlate può a volte essere osservato nello stesso paziente, anche se con diversi gradi di gravità (Fig. 3).

Una sintesi finale

La Bronchiolite Respiratoria va considerata una normale conseguenza del fumo di sigaretta,

presente con diversi gradi di gravità in tutti i fumatori, associata frequentemente a tosse.

Se presenti, le alterazioni dell'HRCT e dei test funzionali respiratori sono di lieve entità. La RB-ILD può essere vista come una RB particolarmente severa e richiede per la diagnosi il riscontro di:

- tipiche alterazioni HRCT moderatamente estese, e
- riduzione dei volumi polmonari e del transfer del CO con assenza o non-compatibilità di aspetti radiologici di altre coesistenti malattie fumo-correlate (Istiocitosi a cellule di Langerhans, enfisema, NSIP)

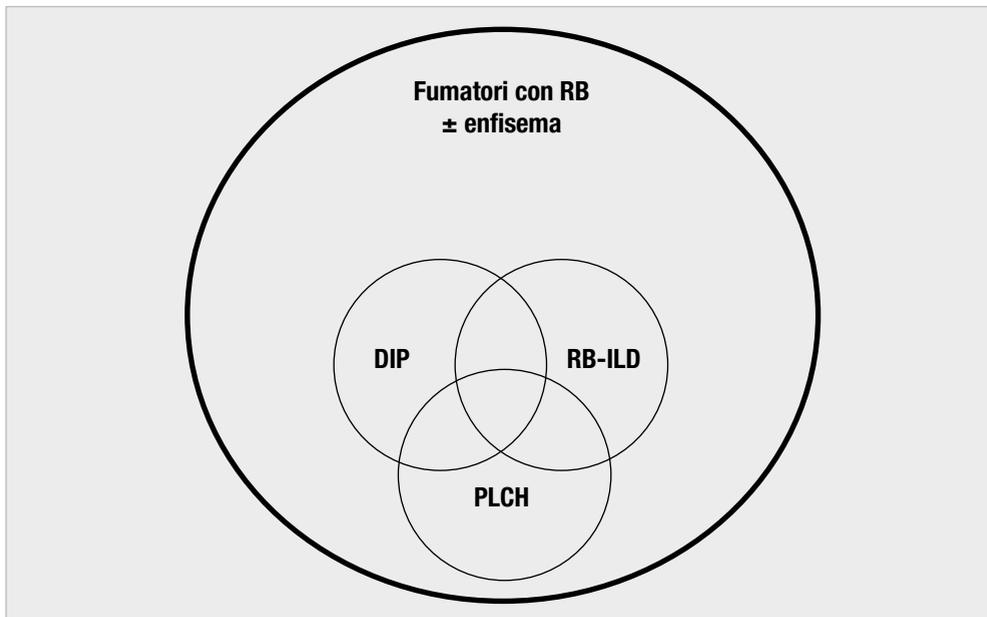


Figura 3. Diagramma di Venn non proporzionale che illustra le patologie broncopulmonari legate al fumo di sigaretta. Il cerchio più largo rappresenta l'universo virtuale di RB nei fumatori. L'enfisema si sviluppa nel corso della vita in circa il 20% dei fumatori. L'ILD si sviluppa in una piccola proporzione causato da DIP o PLCH (o entrambi); in una significativa proporzione si accompagna enfisema. RB-ILD si sviluppa quando il fumatore evidenzia una esagerata reazione RB associata con ILD (da Vassallo et al., 2003³⁷, mod.).

RB: Bronchiolite respiratoria; ILD: Interstiziopatia polmonare; DIP: Polmonite interstiziale desquamativa; PLCH: Istiocitosi polmonare X o Istiocitosi a cellule di Langerhans; RB-ILD: Bronchiolite respiratoria associata a interstiziopatia polmonare.

La RB-ILD e la DIP sono la stessa malattia?³

La sovrapposizione di aspetti patologici e radiologici in alcuni pazienti ha indotto a sospettare che esista un continuum morfologico tra la RB asintomatica attraverso la RB-ILD fino alla DIP. Sebbene esistano validi motivi a giustificare una semplificazione della terminologia, il recente Consensus ATS/ERS ha inteso classificare la RB-ILD e la DIP come entità separate. Le principali ragioni di mantenere questa separazione sono le seguenti:

- non esistono evidenze di una progressione da RB-ILD a DIP;
- una palese fibrosi polmonare è presente all'HRCT in oltre il 50% dei casi di DIP, mentre è riferita solo in pochissimi pazienti con RB-ILD;
- la strategia terapeutica nella RBILD, in cui la validità del trattamento sembra marginale nella maggior parte dei casi, contrasta con l'approccio più vigoroso generalmente utilizzato nella DIP;
- differenti profili BAL;
- le recenti osservazioni che RB-ILD e DIP possono evolvere diversamente, rispettivamente verso l'enfisema e la fibrosi interstiziale, rappresenta un valido argomento per ritenere prematura l'unificazione di questi due processi.

sebbene in alcune occasioni possano contemporaneamente essere presenti elementi comuni a tutte le malattie.

In linea generale, la DIP è un processo esteso con un diffusa, spesso predominante alle regioni basali, ipodiafania alla HRCT, che non è broncocentrica, e in cui l'architettura polmonare sottostante risulta conservata. La biopsia chirurgica sembra essere più necessaria nella DIP rispetto alla RB-ILD, e rappresenta un elemento di garanzia se entrambi le malattie siano sospettate; comunque, una diagnosi alternativa che si ponga in modo realistico non

può essere completamente esclusa senza il ricorso ad indagini invasive³.

Bibliografia

- ¹ Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, et al. *Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process?* Am J Roentgenol 1999;173:1617-22.
- ² American Thoracic Society/European Respiratory Society. *International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias.* Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277-394.
- ³ Davies G, Wells AU, du Bois RM. *Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease and desquamative interstitial pneumonia.* Clin Chest Med 2004;25:717-6.
- ⁴ Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. *Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers.* N Engl J Med 1974;291:755-8.
- ⁵ Guerry-Force ML, Müller NL, Wright JL, et al. *A comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia, and small airways disease.* Am Rev Respir Dis 1987;135:705-12.
- ⁶ Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. *Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia.* Mayo Clin Proc 1989;64:1373-80.
- ⁷ Colby TV. *Bronchiolitis: pathologic considerations.* Am J Clin Pathol 1998;109:101-9.
- ⁸ Fraig M, Shreesha U, Savici D, et al. *Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers and never-smokers.* Am J Surg Pathol 2002;26:647-53.
- ⁹ Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, et al. *Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of six cases.* Am Rev Respir Dis 1987;135:880-4.
- ¹⁰ Liebow AA, Steer A, Billingsley JG, et al. *Desquamative interstitial pneumonia.* Am J Med 1965;39:369-404.
- ¹¹ Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. *Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia.* N Engl J Med 1978;298:801-9.

- 12 Katzenstein A, Myers JL. *Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1301-15.
- 13 Poletti V., Kitaichi M. *Facts and controversies in the classification of idiopathic interstitial pneumonias*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2000;17:229-38.
- 14 Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, et al. *Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease*. Chest 2005;127:178-84.
- 15 Elkin SL, Nicholson AG, du Bois RM. *Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis interstitial lung disease*. Semin Resp Crit Care Med 2001;22:387-97.
- 16 King Jr TE. *Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease*. Clin Chest Med 1993;14:693-8.
- 17 Caminati A, Harari S. *Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis*. Proc Am Thorac Soc 2006;3:299-306.
- 18 Desai SR, Ryan SM, Colby TV. *Smoking related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives*. Clin Radiol 2003;58:259-68.
- 19 Craig PJ, Wells AU, Doffman S, et al. *Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship with smoking*. Histopathology 2004;45:275-82.
- 20 Park JS, Brown KK, Tudor RM, et al. *RB-ILD: radiologic features with clinical and pathologic correlation*. J Comput Assist Tomogr 2002;26:13-20.
- 21 Weiss W. *Smoking and pulmonary fibrosis*. J Occup Med 1988;30:33-9.
- 22 Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. *Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia*. N Engl J Med 1978;289:801-9.
- 23 Mastora I, Remy-Jardin M, Sobaszek A, et al. *Thin-section CT findings in 250 volunteers*. Radiology 2001;218:695-702.
- 24 Holt RM, Schmidt RA, Godwin JD, et al. *High resolution CT in respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease*. J Comput Assist Tomogr 1993;17:46-50.
- 25 Essadki O, Chartrand-Lefebvre C, Briere J, et al. *Respiratory bronchiolitis: CT findings in a pathologically proven case*. Eur Radiol 1998;8:1674-6.
- 26 Webb W. *HRCT of the lung*. Philadelphia: Lippincott 2001.
- 27 Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, et al. *Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients*. Radiology 1993;187:787-90.
- 28 Akira M, Yamamoto S, Hara H, et al. *Serial CT evaluation in DIP*. Thorax 1997;52:333-7.
- 29 Zompatori M, Poletti V. *Pneumopatie diffuse correlate con il fumo di sigaretta*. Radiol Med 2001;102:307-12.
- 30 Johkoh T, Müller NL, Cartier Y, et al. *Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients*. Radiology 1999;211:555-60.
- 31 Moon J, du Bois RM, Colby TV, et al. *Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung diseases*. Thorax 1999;54:1009-14.
- 32 Poletti V, Chilosi M, Olivieri D, et al. *Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung diseases*. Respiration 2004;71:107-19.
- 33 Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, et al. *BAL findings in idiopathic non specific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia*. Eur Respir J 2003;22:239-44.
- 34 Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, et al. *Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review*. Eur Respir J 2001;17:122-32.
- 35 Colby TV, Carrington CB. *Interstitial lung diseases: pathology of the lung*. NY: Thieme Medical Publishers 1995, pp. 589-737.
- 36 Colby TV, Lombard C. *Histiocytosis X in the lung*. Hum Pathol 1983;14:847-56.
- 37 Vassallo R, Jensen EA, Colby TV, et al. *The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: HRCT, histologic and functional correlations*. Chest 2003;124:1199-205.
- 38 Leslie KO. *Smoking-related interstitial lung diseases*. 2005 (lesson)

POLMONITE ACUTA EOSINOFILA

Corrado D'Andria, Elisabetta Rosi*

Struttura Complessa di Medicina Interna e Ambulatorio di Pneumologia, S.O. di Castellaneta (TA);

* S.O.D. di Pneumologia 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Introduzione

Le polmoniti eosinofile rappresentano una categoria di malattie caratterizzate da una abnorme presenza di eosinofili nel polmone. Gli eosinofili sono normalmente presenti nel polmone in piccolo numero, solitamente in percentuale inferiore al 2% delle cellule rilevate nel lavaggio broncoalveolare (BAL). Un incremento degli eosinofili a livello polmonare può essere definito dal riscontro di una percentuale superiore al 5% nel BAL. Sebbene un incremento degli eosinofili dal 5 al 25% possa essere rilevato in un gran numero di malattie, un valore di eosinofili del BAL superiore al 25% è molto indicativo di polmonite eosinofila. Le polmoniti eosinofile possono essere causate da infezioni (fungine o parassitarie), da reazioni a farmaci o agenti inalati. Quando la causa specifica non viene identificata le polmoniti eosinofile sono classificate come idiopatiche.

La polmonite eosinofila idiopatica può essere distinta in: polmonite eosinofila semplice o sindrome di Loeffler, polmonite acuta eosinofila e polmonite cronica eosinofila.

La polmonite acuta eosinofila (AEP) è una rara entità clinica per la prima volta descritta nel 1989¹. Si manifesta con febbre, insufficienza respiratoria acuta, infiltrati polmonari diffusi e eosinofilia massiva endoalveolare e può avere una evoluzione drammaticamente

e rapidamente fatale. La diagnosi differenziale si pone con varie patologie di diversa natura tra le quali vengono annoverate le polmoniti acquisite nella collettività (CAP) gravi, le polmoniti criptogenetiche obliteranti (COP), le polmoniti acute interstiziali (AIP), altre forme cliniche da insulto polmonare acuto. La diagnosi pertanto può risultare a volte fuorviata o ritardata. L'età media di insorgenza è quella giovanile adulta, ma tutti i gruppi di età possono essere colpiti. Non c'è prevalenza di sesso. È stata osservata una maggior prevalenza in soggetti con storia personale di atopìa. Circa il 40% dei pazienti ha storia di fumo di sigaretta. È stata descritta una forte associazione tra storia recente di fumo e sviluppo della AEP ed è stato postulato che i costituenti del tabacco possano, in soggetti predisposti, scatenare l'insorgenza della AEP. La possibilità di una AEP deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti con insufficienza respiratoria acuta accompagnata da infiltrati polmonari diffusi ed interessamento pleurico².

Eziologia

L'eziologia specifica della AEP è sconosciuta, ma l'associazione con l'inizio dell'abitudine al fumo di tabacco (o la ripresa in ex fumatori) con sigaretta o sigaro e soprattutto se aromatizzati (es. al mentolo)^{3,4} è stata

proposta in virtù dell'alta frequenza del fumo riscontrata nei soggetti affetti da AEP³⁻¹². D'altra parte l'abitudine al fumo è frequentemente rappresentata nella popolazione mentre la AEP è malattia molto rara, per cui sembra molto improbabile che il fumo possa essere la unica causa di malattia. Infatti, l'esposizione al fumo o ad altri agenti ambientali probabilmente contribuisce allo sviluppo di AEP o induce una reazione eosinoflica in individui peraltro con predisposizione non definitivamente chiarita. In molti, ma non tutti i casi di AEP indotti da fumo di sigaretta riportati dalla letteratura Giapponese^{3-7,9} è stato ipotizzato un background genetico nel pattern di risposta a stimoli nocivi similari. In esperienze condotte isolatamente, un test espositivo al fumo di sigaretta ha confermato in soggetti volontari il nesso eziologico, riproponendo le alterazioni tipiche osservate nel BAL in corso di AEP. D'altra parte è stato descritto un progressivo fenomeno di tolleranza con le successive riprese dell'abitudine al fumo^{6,8,12}.

Le osservazioni epidemiologiche di un aumento della frequenza di AEP nel personale militare impegnato nella guerra in Iraq e nella popolazione esposta ai fumi generati dal crollo delle Torri Gemelle di New York, ai fumi di fuochi d'artificio, ai fumi generati dalla esplosione di gas lacrimogeni, fa altresì ipotizzare un possibile ruolo causale delle inalazioni di non identificate componenti delle particelle sottili aerodisperse e prodotte da eventi combustivi o di deflagrazione^{13,14}. Il preciso significato di queste esposizioni non è al momento del tutto chiarito e comunque, di tutte le esposizioni ambientali a inalanti, il fumo di tabacco rappresenta probabilmente il più frequente fattore scatenante.

Anche i farmaci sono stati implicati nella genesi della malattia, in particolare minociclina, fludarabina, progesterone intramuscolare e sertralina, la vaccinazione con BCG², così come le infezioni da aspergillo e la coccidiomicosi².

Patogenesi

Le polmoniti eosinofile sono caratterizzate da accumulo di granulociti eosinofili a livello degli alveoli polmonari e questa componente cellulare assume un ruolo cruciale nella patogenesi di queste malattie. Se comparata con altre malattie eosinofile del polmone, la AEP è caratterizzata dai più alti livelli di eosinofili nel polmone e nel BAL. I granuli rilasciati dagli eosinofili nell'interstizio e negli alveoli possono determinare un considerevole danno al polmone fino alla insufficienza respiratoria acuta fatale. Essi vengono reclutati nel polmone da un network di citochine di tipo Th2 e dalle chemochine eosinofilo-specifiche (eotassina 1 e 2). In pazienti con AEP è stato dimostrato un aumento nel BAL dei linfociti CD4+Th₂, ovvero i linfociti che producono IL-4, IL-5 e IL-13 e che sono responsabili della flogosi allergica e del reclutamento degli eosinofili, suggerendo un ruolo importante nella patogenesi di queste malattie della risposta immunitaria di tipo Th₂¹⁵. Il successivo rilascio del contenuto dei granuli degli eosinofili è responsabile del danno polmonare acuto e degli aspetti radiografici a tipo edema polmonare non cardiogeno. La IL-5 risulta essere fortemente implicata nella patogenesi della AEP ed è stata descritta una maggiore concentrazione di citochine di tipo Th₂ (IL-5, IL-13 e TARC) nel BAL di pazienti con polmonite eosinofila acuta, anche rispetto a BAL di pazienti con polmonite eosinofila cronica¹⁶. L'IL-5 è implicata in particolare nello sviluppo della flogosi eosinofila, poiché rappresenta un fattore di crescita, maturazione, migrazione, aumento della sopravvivenza, reclutamento, infiltrazione locale ed attivazione degli eosinofili, nonché dell'aumentato rilascio dei loro mediatori. Nell'uomo gli eosinofili hanno a loro volta la capacità di generare VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), una citochina attiva sull'endotelio vascolare e caratterizzata da una promozione dell'angiogenesi e della permeabilità vascolare.

Gli eosinofili umani costitutivamente trascrivono l'mRNA per VEGF e conservano il prodotto probabilmente nei granuli intracitoplasmatici da cui lo rilasciano in corso di stimolazione con GM-CSF o IL-5. La produzione di VEGF dagli eosinofili attivati nei siti di infiammazione allergica contribuisce all'incremento della permeabilità vascolare ed al conseguente edema tissutale. L'aumento dell'IL-5 nel polmone assume un ruolo cruciale nella patogenesi in quanto determina il reclutamento degli eosinofili ed aumenta il rilascio dei mediatori, come il VEGF dagli eosinofili, il che in successione aumenta la permeabilità dei vasi sanguigni. Più recentemente è stato altresì osservato con osservazioni condotte in vivo anche su fumatori sani, che in conseguenza del fumo di sigaretta i macrofagi e le cellule dendritiche possano ulteriormente contribuire alla

patogenesi flogistica della CS-AEP mediante un notevole incremento del livello di CCR4- ligando¹⁷. Una neutrofilia ematica o polmonare è stata peraltro descritta nelle fasi precoci della AEP da probabile intervento chemioattraente dell'IL-8 originata dalle cellule epiteliali bronchiali, soprattutto verificata in caso di reazioni osservate con l'uso di sigarette aromatizzate al mentolo³. Spesso, come prima ricordato, i pazienti riportano di aver iniziato o ripreso a fumare 10 giorni prima del ricovero: come prima riportato, il fumo di tabacco in individui con particolare predisposizione e background genetico è una possibile causa di AEP correlato ad un fenomeno di ipersensibilità. È possibile che l'AEP sia una delle espressioni di un gruppo di infiammazioni polmonari in risposta ad una varietà di potenziali, nonché misconosciuti, antigeni inalatori (Fig. 1)².

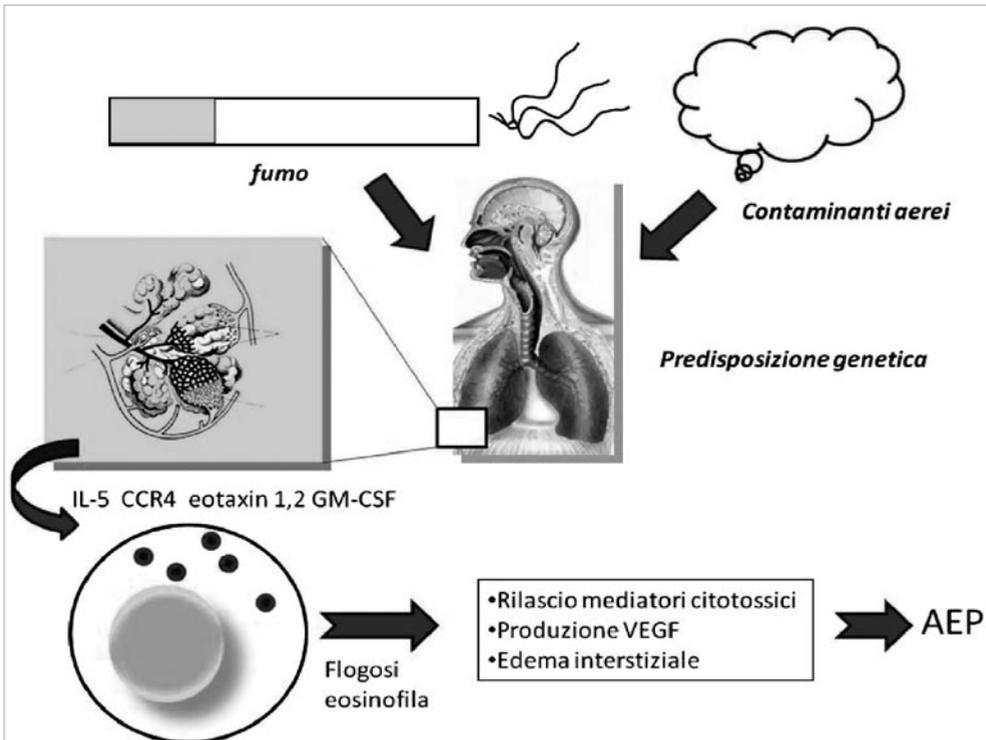


Figura 1. Meccanismi patogenetici ipotizzati nella AEP.

Presentazione clinica

I tipici sintomi di presentazione della AEP sono tosse secca, tachi-polipnea, dispnea, febbre, dolore toracico e mialgie iniziati solitamente da meno di 7 giorni. In alcuni casi i sintomi respiratori possono essere presenti anche da più di una settimana prima della diagnosi anche se questa evenienza è meno comune. La febbre è sempre presente e generalmente elevata con $T > 38^{\circ}\text{C}$. Il dolore toracico è di solito presente in 2/3 dei pazienti ed è di tipo pleuritico. Dolori muscolari si riscontrano in metà dei pazienti. L'ipossiemia è presente in tutti i pazienti. Si può progredire da una dispnea lieve a una dispnea intensa con insufficienza respiratoria fatale in poche ore. All'ascoltazione toracica si repertano crepitazioni bi-basali e occasionalmente ronchi all'espiazione forzata ¹².

Gli *esami di laboratorio* non risultano specifici; usualmente si osserva un aumento della proteina C reattiva sierica e leucocitosi. A differenza dei pazienti con polmonite eosinofila cronica che presentano alti livelli di eosinofili nel sangue, i pazienti con AEP generalmente non presentano eosinofilia ematica e solo una minoranza di essi presenta conta di eosinofili ematici superiore a 350/mm³ all'esordio, mentre nel decorso si può registrare un lieve o moderato incremento della eosinofilia ematica nella maggior parte dei pazienti. I livelli di IgE ematiche possono essere normali o incrementati. Il liquido pleurico è di tipo essudativo con alto numero di eosinofili ¹².

La *funzionalità respiratoria*, nei casi che ne consentono per gravità l'effettuazione, dimostra all'esame spirometrico una lieve ostruzione o restrizione di diverso grado di intensità o quadro disventilatorio misto. La diffusione alveolo-capillare si dimostra per lo più precocemente e significativamente ridotta. I parametri di funzionalità respiratoria ritornano alla norma rapidamente dopo la guarigione della malattia ¹².

Radiologia

Nelle fasi iniziali la radiografia del torace mostra opacità di tipo reticolare con strie Kerley tipo B e versamento pleurico di modesta entità. Successivamente si dimostrano infiltrati di tipo reticolare ed alveolare con progressivo incremento dei segni di riempimento alveolare; talora il quadro radiologico mima il pattern dell'edema polmonare interstiziale cardiogenico. La HRCT del torace mostra impegno interstiziale diffuso con ispessimento dei setti interlobulari, riempimento alveolare irregolare o quadro diffuso a vetro smerigliato e talora aree di consolidamento ¹⁸ (Fig. 2). In casi isolati un reperto TAC precoce in corso di AEP consiste in fini nodulazioni diffuse, di 3-5 mm di diametro, corrispondenti alle aree di infiltrazione cellulare peribronchiale ¹¹.

Queste alterazioni radiologiche non risultano essere predominanti nelle porzioni periferiche ma hanno distribuzione random diversamente da ciò che si rileva nella polmonite cronica eosinofila dove gli infiltrati polmonari sono localizzati tipicamente in sede periferica ¹⁸. Nelle fasi di miglioramento si osserva risoluzione degli infiltrati parenchimali con successiva risoluzione del versamento pleurico. La Rx del torace si normalizza in circa 3-4 settimane.

Anatomia patologica

Nel BAL la marcata eosinofilia (> 20%) si accompagna ad un assente o minimo incremento degli eosinofili ematici. Poiché gli eosinofili possono essere degranulati e con il nucleo polilobato, può essere in alcuni casi difficile distinguerli dai neutrofili. Anche la quota linfocitaria e neutrofila risulta essere aumentata e questa alterazione può essere utile nel distinguere la AEP dalla Polmonite cronica eosinofila dove nel BAL si riscontra un incremento degli eosinofili con normale percentuale di neutrofili e linfociti. Il numero totale di cellule, linfociti, neutrofili ed eosinofili nel BAL dei pazienti affetti da AEP è aumentato rispetto a quello riscontrato nel BAL di pazienti con polmoni-

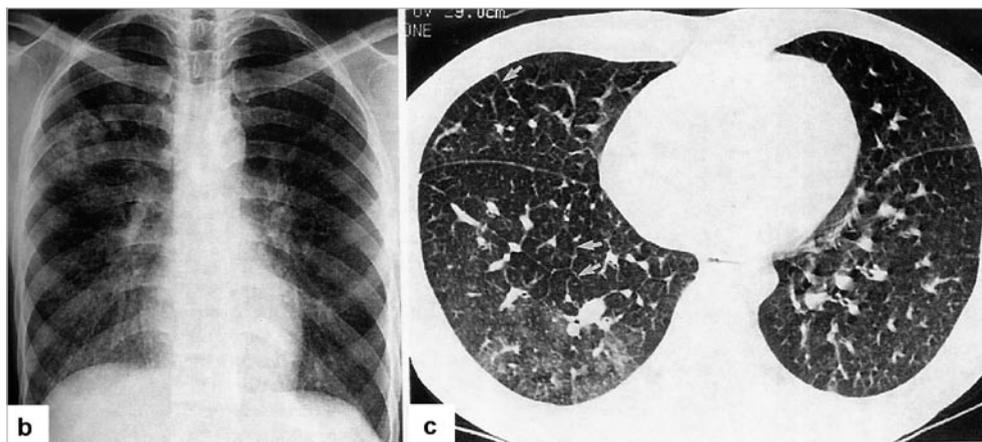


Figura 2. La radiografia standard del torace (b) mostra opacità bilaterali asimmetriche, maggiori in medio-apicale destra. L'immagine di HRTC (c) mette in evidenza aree bilaterali asimmetriche di tipo "a vetro smerigliato"; concomita a destra (frecche) un ispessimento dei setti interlobulari.

te eosinofila cronica (CEP) ed eosinofilie farmaco-indotte (drug-EP). Sono altresì riportati presenza di pneumociti di II ordine atipici e reattivi, nonché materiale amorfo ialino extracellulare. Dall'analisi citofluorimetrica dei linfociti T si individua un'alterazione del rapporto CD4/CD8 che supera il valore di 1:1².

Il riscontro bioptico spesso non è necessario ai fini della diagnosi e il suo principale scopo è quello di escludere patologie che possono avere una simile presentazione clinica, come la infezione da aspergillo. Istologicamente si rileva marcata infiltrazione eosinofila dell'interstizio e degli spazi alveolari. Può essere presente danno alveolare diffuso con membrane ialine, proliferazione di fibroblasti e infiltrato di cellule infiammatorie. Occasionalmente può essere rilevato interessamento delle vie aeree con tappi di muco e interessamento vascolare con infiammazione perivascolare non necrotizzante¹⁹.

Diagnosi

La *diagnosi* è basata sulle caratteristiche cliniche e su criteri differenziali dei quadri ana-

loghi^{19,20}. Dalla storia clinica, esame fisico e reperti radiografici la diagnostica differenziale della AEP comprende: le polmoniti atipiche acquisite in comunità, la polmonite obliterante a rapida evoluzione, la polmonite acuta interstiziale (AIP), le capillariti polmonari, la polmonite eosinofila cronica, le eosinofilie polmonari farmaco-indotte (drug-EP), polmoniti parassitarie e fungine (Tab. I).

Il BAL è un elemento chiave per la diagnosi, riscontrandosi un'elevata presenza di granulociti eosinofili (>25%) senza evidenza di infezione. Poche infezioni batteriche si accompagnano a presenza di eosinofili nel BAL; solo le polmoniti da *Pneumocystis carinii* (PCP), le polmoniti fungine e le infezioni parassitarie coinvolgono il polmone con un incremento della percentuale di eosinofili. A tal proposito va ricordato che le colorazioni e le colture per miceti vanno sempre eseguite per la possibile confusione con le AEP; sono descritti casi di aspergillosi invasiva associata ad eosinofilia a decorso talora fatale. Anche le infezioni da *Coccidioides Immitis* possono produrre un quadro simile all'AEP; pertanto soprattutto in caso di mancanza di

Tabella I. Diagnosi differenziale della AEP²⁰.

- **Polmoniti eosinofile**

- **Polmoniti eosinofile di origine sconosciuta**

- Polmonite cronica eosinofila

- Sindrome di Churg-Strauss

- **Polmoniti eosinofile a causa nota**

- Polmonite eosinofila causata da parassiti (es. *Strongyloidiasis*, polmonite da *Ascaris*)

- Polmoniti eosinofile indotte da farmaci (es. minociclina)

- Polmonite eosinofila causata da altri agenti infettivi (es. polmonite da *P. carinii*)

- **Malattie non eosinofile**

- **Danno polmonare acuto e ARDS**

- Danno polmonare diretto (es. infezione polmonare diffusa)

- Danno polmonare non diretto (es. sepsi non polmonare)

- **Polmonite interstiziale acuta (AIP)**

una pronta risposta al trattamento steroideo, ulteriori ricerche per i miceti ed anche una biopsia polmonare dovrebbero essere tenute in debita considerazione. La CEP può essere esclusa da una più prolungata durata dei sintomi, da una storia di atopia e dalla necessità di una terapia steroidea cronica per prevenire le possibili ricadute.

Gli aspetti clinici che in particolare distinguono l'AEP dalle AIP sono:

1. l'AEP migliora nettamente dopo alcuni giorni di trattamento steroideo;
2. la prognosi della AEP è eccellente dopo l'opportuno trattamento;
3. nella AIP si osserva nel BAL un contemporaneo aumento dei neutrofili.

Un notevole numero di farmaci (compreso nitrofurantoina, fenitoina, acetaminofene, ampicillina, eroina e cocaina inalate etc.) sono causa di malattie polmonari eosinofile. Gli aspetti clinici suggestivi a favore di una eosinofilia polmonare indotta da farmaci sono la presenza di un rash cutaneo concomitante o di un'eosinofilia periferica. La COP è tipicamente caratterizzata da un incremento dei linfociti nel BAL. I pazienti con capillarite polmonare presentano, insieme all'insufficienza respiratoria, la comparsa degli infiltrati polmonari diffusi e talora

emoftoe; il BAL può presentarsi in questi casi di tipo francamente emorragico.

I criteri diagnostici per l'AEP sono quelli proposti da Allen et al.¹, Tazelaar et al.¹⁹ e Philit et al.²⁰ e comprendono: esordio acuto, febbre (usualmente < 1 settimana), infiltrati polmonari bilaterali alla valutazione radiografica del torace, ipossiemia severa, eosinofilia polmonare > 25%, una storia clinica che escluda una ipersensibilità a farmaci o infezioni (Tab. II).

Come già visto vanno escluse, considerando gli aspetti clinico-radiologici e laboratoristici, tutte quelle condizioni associate ad una eosinofilia polmonare individuabile nel BAL: sindrome di Loeffler, polmonite cronica eosinofila, fibrosi polmonare idiopatica, aspergillosi broncopolmonare allergica, sarcoidosi, sindrome di Churg-Strauss, COP, sindrome ipereosinofila idiopatica, reazioni a farmaci, polmonite da *Pneumocystis carinii* ed altre infezioni fungine o parassitarie e l'asma grave. In particolare, le polmoniti fungine sono diagnosticabili mediante la coltura per miceti del liquido del broncolavaggio, che andrebbe effettuato in tutti i casi sospetti per AEP.

Classificativamente, infine, attualmente si distinguono i casi correlati ad esposizione al

fumo (CS-AEP) dagli altri non-fumo correlati.

Trattamento

Nella AEP la risposta al trattamento steroideo è generalmente pronta e completa, pertanto una rapida diagnosi mediante BAL è estremamente importante. La maggior parte dei pazienti mostra un significativo miglioramento clinico entro 24-48 ore ed alcuni pazienti migliorano dopo poche ore dall'inizio del trattamento steroideo. Conseguentemente, una completa risposta alla terapia steroidea viene considerata un rilevante criterio diagnostico per AEP. La dose terapeutica ottimale è incerta. Comunemente viene utilizzato uno schema terapeutico che prevede l'impiego di metilprednisolone alla dose da 60 a 125 mg ogni 6 ore e quindi riduzione della dose a 40-60 mg al dì fino alla risoluzione della insufficienza respiratoria. Il farmaco verrà scalato in un periodo variabile da 2 a 12 settimane ^{2 21}. Circa 2/3 dei pazienti richiede ventilazione meccanica e la malattia può essere fatale se non prontamente diagnosticata e trattata ². I pazienti dovrebbero essere trattati in reparti di terapia intensiva dove la ventilazione meccanica invasiva o non invasiva può essere prontamente instaurata. È stato descritto in alcuni casi miglioramento clinico spontaneo in assenza di terapia steroidea ²⁰ ma, poiché non è possibile predire l'evoluzione della malattia, il trattamento steroideo dovrebbe essere instaurato subito al momento della diagnosi fino a che non vi sono chiari segni di miglioramento clinico. Non è al momento stabilita la durata ottimale del trattamento e terapie della durata di 2 o 12 settimane si sono mostrate egualmente efficaci ²¹. La maggior parte dei pazienti presenta completa risoluzione della malattia senza reliquati clinici o radiologici, anche se alcuni pazienti posso-

Tabella II. Criteri diagnostici per la polmonite acuta eosinofila ^{1 19 20}.

Febbre da meno di 5 gg (o 1 settimana)
Insufficienza respiratoria con ipossiemia
Infiltrato alveolare o alveolo-interstiziale all'indagine radiologica
Eosinofilia del BAL > 25%
Assenza di infezioni parassitarie, fungine o altre infezioni
Assenza di storia di ipersensibilità a farmaci
Pronta risposta ai corticosteroidi
Non ricomparsa dopo la sospensione dei corticosteroidi

no lamentare lieve dispnea a lungo termine. Sebbene le prove di funzionalità respiratoria si normalizzino nella gran parte dei pazienti, sono stati descritti casi di residuo deficit restrittivo. La recidiva dopo trattamento è estremamente rara.

Per le forme di CS-AEP, numericamente le più frequenti, è fondamentale che il paziente smetta di fumare. Pertanto, oltre alla terapia medica già riportata, è necessario offrire un valido supporto per favorire la cessazione del fumo. Il trattamento del tabagismo in pazienti affetti da patologia respiratoria prevede un supporto motivazionale associato a terapia farmacologia ²².

Bibliografia

- Allen JD, Pacht ER, Gadek JE, et al. *Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure*. N Engl J Med 1989;321:569-74.
- Allen J. *Acute eosinophilic pneumonia*. Semin Respir Crit Care Med 2006;27:142-7.
- Miki K, Miki M, Nakamura Y, et al. *Early-phase neutrophilia in cigarette smoke-induced acute eosinophilic pneumonia*. Intern Med 2003;42:839-45.
- Al-Saiegh N, Moammar O, Kartan R. *Flavored cigar smoking induces acute eosinophilic pneumonia*. Chest 2007;313:1234-7.
- Grossi E, Poletti G, Poletti V. *Acute eosinophilic pneumonia with respiratory failure: a case likely triggered by cigarette smoking*. Monaldi Arch Chest Dis 2004;61:58-61.
- Kitahara Y, Matsumoto K, Taooka Y, et al. *Cigarette smoking-induced acute eosinophilic pneumonia showing tolerance in*

- broncho-alveolar lavage findings.* Intern Med 2003;42:1016-21.
- 7 Miki K, Miki M, Okano Y, et al. *Cigarette smoke-induced acute eosinophilic pneumonia accompanied with neutrophilia in the blood.* Intern Med 2002;41:993-6.
- 8 Nakajima M, Manabe T, Niki Y, et al. *Cigarette smoke-induced acute eosinophilic pneumonia.* Radiology 1998;207:829-31.
- 9 Nakajima M, Manabe T, Niki Y, et al. *A case of cigarette smoking-induced acute eosinophilic pneumonia showing tolerance.* Chest 2000;118:1517-8.
- 10 Shintani H, Fujimura M, Yasui M, et al. *Acute eosinophilic pneumonia caused by cigarette smoking.* Intern Med 2000;39:66-8.
- 11 Abe K, Yanagi S, Imadsu Y, et al. *Acute eosinophilic pneumonia with fine nodular shadows.* Intern Med 2003;42:88-91.
- 12 Watanabe K, Fujimura M, Kasahara K, et al. *Acute eosinophilic pneumonia following cigarette smoking: a case report including cigarette-smoking challenge test.* Intern Med 2002;41:1016-20.
- 13 Shorr AF, Scoville SL, Cersovsky SB, et al. *Acute eosinophilic pneumonia among US military personel deployed in or near Iraq.* JAMA 2004;292:2997-3005.
- 14 Hirai K, Yamazaki Y, Okada K, et al. *Acute eosinophilic pneumonia associated with smoke from fireworks.* Intern Med 2000;39:401-3.
- 15 Allen JD, Davis WB. *Eosinophilic lung diseases.* Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1423-8.
- 16 Miyazaki E, Nureki S, Fukami T, et al. *Elevated levels of thymus- and activation-regulated chemokine in bronchoalveolar lavage fluid from patients with eosinophilic pneumonia.* Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1125-31.
- 17 Nureki S, Miyazaki E, Ando M, et al. *CC chemokine receptor 4 ligand production by bronchoalveolar lavage fluid cells in cigarette-smoke-associated acute eosinophilic pneumonia.* Clin Immunol 2005;116:83-93.
- 18 King MA, Pope-Harman AL, Allen JN, et al. *Acute eosinophilic pneumonia: radiologic and clinical features.* Radiology 1997;203:715-9.
- 19 Tazelaar HD, Linz LJ, Colby TV, et al. *Acute eosinophilic pneumonia: histopathologic findings in nine patients.* Am J Respir Crit Care Med 1997;155:296-302.
- 20 Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, et al. *Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients.* Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1235-9.
- 21 Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, et al. *Acute eosinophilic pneumonia: a summary of 15 cases and a review of the literature.* Medicine 1996;75:334-42.
- 22 Tonnesen P, Carrozzi L, Fagestrom KO, et al. *Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, intergral component of therapy.* Eur Respir J 2007;29:390-417.

FUMO DI SIGARETTA E FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

Sara Tomassetti

Pneumologia Interventistica, Ospedale G.B. Morgagni-L. Pierantoni, Forlì

Gli effetti deleteri del fumo di sigaretta sull'apparato respiratorio sono noti e documentati da tempo. Vi sono patologie quali la broncopneumopatia cronica ostruttiva, l'enfisema polmonare, il cancro del polmone, per le quali la correlazione con il fumo di sigaretta è stata ampiamente dimostrata.

Tra le pneumopatie infiltrative diffuse si identificano interstiziopatie fumo-relate quali l'istiocitosi X, la bronchiolite respiratoria associata a pneumopatia infiltrativa diffusa (RB-ILD), la polmonite interstiziale desquamativa (DIP), che hanno una chiara prevalenza nei fumatori ed un peggior decorso clinico in coloro che non smettono di fumare. Per altre pneumopatie interstiziali quali ad esempio la polmonite da ipersensibilità, la sarcoidosi, il fumo sembra avere invece un ruolo "protettivo", è stata infatti documentata una maggiore incidenza di queste patologie nei non fumatori¹.

Nella maggior parte delle pneumopatie infiltrative diffuse il ruolo del fumo di sigaretta non è stato ancora chiarito ed i meccanismi con cui il fumo esplica la sua azione patogena sono in gran parte ancora sconosciuti. Tra queste si annovera la Fibrosi Polmonare Idiopatica, malattia letale ad eziopatogenesi ignota in cui il ruolo patogenetico del fumo di sigaretta è stato indagato in pochi studi e pertanto ancora in gran parte sconosciuto.

Fibrosi polmonare idiopatica

La Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) è una pneumopatia interstiziale fibrosante cronica caratterizzata dall'insorgenza di dispnea ad esordio cronico ed insufficienza ventilatoria di tipo restrittivo che porta ad un progressivo deterioramento funzionale. Radiologicamente è presente un'alterazione dell'interstizio reticolare bilaterale, con una distribuzione prevalente alle basi ed alle regioni sub pleuriche. Caratteristico della malattia è il sovvertimento dell'architettura lobulare a causa della fibrosi. Il pattern radiologico tipico della malattia è caratterizzato dal *polmone ad alveare (honey-comb lung)* a distribuzione mantellare bibasale. Il "pattern anatomico-patologico" della malattia è quello della Polmonite Interstiziale Usuale (UIP) caratterizzato da fibrosi spazialmente e temporalmente eterogenea con la presenza di aree di polmone sano alternato ad aree di fibrosi stabilizzata rappresentate rispettivamente da aree di *honey-comb lung* ed aree con focolai fibroblastici ed un modesto infiltrato infiammatorio interstiziale.

I meccanismi patogenetici di questa malattia non sono stati chiariti. Ciò è in parte dovuto alla pressoché completa mancanza di modelli animali che riproducano le alterazioni radiologiche ed anatomico-patologiche assolu-

tamente peculiari con cui questa patologia si manifesta nell'uomo. Attualmente si assume che un insulto iniziale inneschi il processo patogenetico caratterizzato da un'aberrante riparazione tissutale che porta alla deposizione di matrice collagene, alla formazione di foci fibroblastici e al completo sovrvertimento fibrotico della normale architettura lobulare. Qualunque sia l'agente scatenante è chiaro che fattori genetici individuali predispongono alla malattia e gli ampiamente documentati casi di fibrosi polmonare idiopatica a carattere familiare confermano l'ipotesi che siano fattori genetici a modulare la risposta nei confronti dell'agente causale.

Recenti studi citogenetici hanno dimostrato in una minoranza di pazienti affetti da IPF a carattere familiare la presenza di una mutazione nel gene che codifica per la proteina C del surfactante (SP-C), che determinerebbe danno dell'epitelio alveolare dovuto all'accumulo di proteina C del surfactante.

È stata anche documentata la iper-espressione di mediatori pro-fibrotici quali il fattore di crescita tumorale TGF- β (*transforming growth factor*) ed altre citochine. La presenza di questi mediatori tuttavia non è di per sé sufficiente a spiegare la peculiarità del processo fibrosante che caratterizza questa malattia, i mediatori potrebbero essere semplicemente l'espressione della fibrosi in atto e rimane ancora da dimostrare in che modo il processo fibrogenetico polmonare sia sregolato².

Non esistono attualmente studi che abbiano chiarito perché la malattia interessi prevalentemente le regioni basali e sub pleuriche, né quale sia il ruolo del "rimodellamento vascolare" che pur sembra non essere di secondaria importanza, né quali siano i meccanismi aberranti di apoptosi, proliferazione-iperplasia cellulare che coinvolgono le cellule epiteliali, anche se un recente lavoro condotto su casi familiari di IPF ha documentato per la prima volta una mutazione dei geni hTERT e hTR (coinvolti nei meccanismi di

apoptosi cellulare) codificanti rispettivamente per la telomerasi-trascriptasi-inversa e per l'RNA della telomerasi. Queste mutazioni determinano un accorciamento dei telomeri, meccanismo che potrebbe essere coinvolto nella patogenesi della fibrosi polmonare idiopatica³.

Ignoto rimane cosa sia e da quali meccanismi sia sottesa la "fase accelerata di malattia" che porta ad un acuto declino della funzione respiratoria, nonché, nella maggior parte dei casi, al decesso del paziente.

In conclusione gran parte dei meccanismi patogenetici della malattia rimangono sconosciuti, e altrettanto sconosciuti sono i possibili agenti eziologici che scatenano gli eventi patogenetici. Molti studi hanno suggerito che inquinanti e polveri ambientali potrebbero avere un ruolo di primaria importanza nell'innescare il processo infiammatorio che sottende la malattia. Alcuni hanno riportato la presenza di micro particelle minerali (silice e silicati) nel tessuto polmonare di alcuni pazienti affetti da IPF, ed almeno tre studi clinici controllati hanno riportato un maggior rischio di malattia per pazienti esposti a polveri di metalli^{4,6}. Da Hubbard et al. è stata riportata una significativa correlazione tra esposizione a polvere di legno e IPF⁵. È stato anche ipotizzato che una misconosciuta esposizione a fibre di asbesto ultramicroscopiche possa giocare un ruolo in alcuni casi di fibrosi polmonare idiopatica⁷. Tra gli agenti ritenuti causa della malattia si annoverano anche il fumo di stufe e focolari domestici a legna⁸.

Il ruolo patogenetico del fumo di sigaretta è stato indagato, ma non ancora chiarito. La maggior prevalenza di IPF nei fumatori rispetto ai non fumatori ha indotto a pensare che possa esistere una correlazione tra esposizione al fumo di sigaretta e fibrosi polmonare idiopatica. Dati recenti, ottenuti da studi condotti in pazienti affetti dalla forma familiare di fibrosi polmonare idiopatica, suggeriscono che il fumo di sigaretta può essere un cofattore importante nel determinare

l'evoluzione della malattia in pazienti geneticamente predisposti^{9 10}.

Un'interessante ipotesi che viene avanzata sulla base dell'osservazione che un numero significativo di pazienti sviluppa i sintomi della malattia poco tempo dopo aver smesso di fumare, è che il fumo giochi nella patogenesi della malattia un duplice ruolo, essendo da un lato un importante fattore di danno polmonare, e dall'altro l'elemento che inibirebbe l'evolvere della fibrosi con meccanismi molecolari ancora tutti da chiarire. Secondo questa teoria la cessazione del fumo avrebbe un ruolo determinante nell'attivazione della malattia.

Il fumo di sigaretta rappresenta un fattore di rischio indipendente per la fibrosi polmonare idiopatica

La prevalenza della fibrosi polmonare idiopatica è significativamente più elevata nei fumatori e negli ex-fumatori rispetto ai non fumatori¹¹⁻¹⁴. Questo ha indotto a pensare che potesse esistere una associazione tra fumo di sigaretta e fibrosi polmonare idiopatica. Tale associazione è stata indagata e chiaramente documentata in numerosi studi caso-controllo^{12 13}. Uno studio clinico controllato condotto da Iwai et al. su 86 casi di IPF e 172 controlli ha riportato un maggior rischio di sviluppare IPF per i fumatori rispetto ai non fumatori (odds ratio OR = 2,9)¹¹. Hubbard et al. hanno confermato questo dato riportando un'associazione tra fumo di sigaretta e IPF in uno studio clinico controllato condotto successivamente nel Regno Unito su 218 casi e 569 controlli⁵. Il fumo di sigaretta veniva valutato come co-fattore in grado di modificare il rischio derivante dall'esposizione professionale a polveri, legno e metalli. Tale studio ha documentato un rischio di sviluppare fibrosi polmonare idiopatica nei fumatori di sigaretta pari a 1,6.

Questo dato è stato confermato da uno dei più ampi studi caso-controllo condotto da

Baumgartner et al. su 248 casi di IPF e 491 controlli sani, che ha stimato che l'abitudine tabagica comporta un significativo aumento del rischio di sviluppare IPF (OR = 1,6), ed ha riportato per la prima volta che il fumo di sigaretta costituisce un fattore di rischio indipendente per la malattia documentando che il 72% dei pazienti affetti da IPF erano fumatori o ex fumatori rispetto al 63% dei controlli sani¹⁵.

Il gruppo di fumatori con *pack-year* compreso tra 21 e 40 aveva un maggiore rischio di sviluppare la malattia (OR = 2,3), tuttavia non sembrava esistere una chiara correlazione tra dose cumulativa di sigarette fumate e rischio di sviluppare la fibrosi polmonare idiopatica.

Un dato che emergeva da questo studio era che il gruppo più a rischio era quello degli ex-fumatori (OR = 1,9), in particolare quelli che avessero cessato recentemente di fumare (OR = 3,5 per chi ha cessato di fumare da meno di 2,5 anni). Il rischio di sviluppare IPF calava con l'aumentare degli anni di astensione dal fumo (OR = 2,3 per chi aveva cessato di fumare da 2,5 a 10 anni prima; OR = 1,9 per chi aveva cessato di fumare da oltre 10 anni). Sorprendentemente i fumatori non avevano un aumentato rischio di sviluppare la malattia (OR = 1,06) fino a quando non smettevano di fumare; questo dato va tuttavia valutato alla luce del fatto che il gruppo dei fumatori era poco numeroso (n = 42) e questo riduce significativamente la precisione statistica di stima del rischio.

Tra i fumatori il rischio di sviluppare la malattia è maggiore per i pazienti anziani (età > 64 anni, OR = 1,93), maschi (OR = 2,12) e la cui diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica sia fatta senza biopsia chirurgica (OR = 2,83). Il cofattore di rischio più importante, cioè il fattore che associato all'abitudine tabagica più di tutti aumenta il rischio di sviluppare la malattia, sembra essere l'esposizione professionale (OR = 4,10).

Altre forme di fumo diverse da quello di sigaretta, non correlano con il rischio di svi-

luppare la fibrosi polmonare idiopatica. Tra le forme indagate ricordiamo il fumo di pipa (OR = 0,9), il sigaro (OR = 0,5), il fumo di marijuana (OR = 0,8). Neppure il fumo passivo è mai stato documentato essere un fattore di rischio per la malattia, e Baumgartner et al. riportano per i conviventi di fumatori un OR pari a 1,1.

Il fumo di sigaretta influenza l'esordio e la storia naturale della fibrosi polmonare idiopatica

Alcuni Autori suggeriscono che il fumo di sigaretta modificando la risposta infiammatoria che sottende la malattia possa influenzare il decorso a breve termine della fibrosi polmonare idiopatica. Il fumo renderebbe l'esordio ed il decorso clinico della malattia più subdoli e, riducendo l'attività della "alveolite linfocitaria", ridurrebbe nelle fasi iniziali la risposta alla terapia steroidea. Secondo questa ipotesi i non-fumatori potrebbero avere una malattia con esordio più acuto ed un decorso più rapido, pur tuttavia con una migliore risposta alla terapia steroidea rispetto ai fumatori. La sopravvivenza, invece, non sembra essere influenzata dall'abitudine tabagica ed il decorso a lungo termine della malattia e la mortalità appaiono sovrapponibili nei fumatori e nei non fumatori.

In uno studio di H. de Cremoux et al. sono stati confrontati i dati funzionali, la sopravvivenza, la risposta a breve termine alla terapia corticosteroidica, ed i dati citologici su lavaggio broncoalveolare di due gruppi di pazienti costituiti da 11 fumatori e 16 non fumatori affetti da IPF¹⁶. I pazienti fumatori erano in prevalenza maschi (M:F = 9:2), mentre nel gruppo dei non fumatori maschi e femmine erano ugualmente rappresentati (M:F = 5:11; $p < 0,01$).

Il sintomo di esordio della malattia era in entrambe i gruppi rappresentato dalla dispnea da sforzo. Gli Autori osservarono una differenza

statisticamente significativa nella durata di tale sintomo che era maggiore nel gruppo dei fumatori (43,6 +/- 10,1 mesi) rispetto a quello dei non fumatori (13,9 +/- 5,4 mesi; $p < 0,01$). L'osservazione che nei non fumatori il tempo che intercorre tra l'insorgenza della dispnea e la diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica sia significativamente più breve, potrebbe riflettere un errore sistematico (*recall bias*) legato alla soggettività del disturbo che potrebbe "allarmare" e spingere i non-fumatori a cercare un controllo medico molto prima dei fumatori, che invece, attribuendo l'insorgenza della dispnea al fumo, sarebbero portati a tollerare per più tempo tale sintomo. Altra ipotesi è che nei fumatori i sintomi di co-patologie più o meno fumo-relate mascherino i sintomi della fibrosi polmonare idiopatica ritardandone la diagnosi, tuttavia nella popolazione indagata patologie che potessero indurre dispnea quali la BPCO o lo scompenso cardiaco erano state escluse sia alla diagnosi che al follow up clinico-funzionale. Un dato che emerge dallo studio è che i non fumatori, pur avendo una minore durata dei sintomi hanno alla diagnosi una funzionalità ventilatoria tanto compromessa quanto quella dei fumatori, o di più. I dati funzionali non mostrano significative differenze tra fumatori e non fumatori neppure quando vengono presi in considerazione singolarmente parametri quali la capacità polmonare totale, la pressione parziale di ossigeno a livello del sangue arterioso a riposo, la diffusione del monossido di carbonio, l'indice di Tiffenau. Tale dato è peraltro confortato da quanto già riportato nel ben più ampio studio di Baumgartner et al. in cui la funzione ventilatoria al momento della diagnosi di IPF risultava essere identica tra fumatori, non fumatori ed ex fumatori con valori di FVC rispettivamente del 76%, 73%, 69%, e di FEV₁ rispettivamente del 73%, 75%, 72%.

Dallo studio di H. de Cremoux emerge però che i pazienti con esordio acuto o subacuto di dispnea (durata < 11 mesi) associato a ridotti livelli di capacità polmonare totale

(< 66% del predetto) o di pressione parziale di ossigeno a livello del sangue arterioso ($pO_2 < 71\text{mmHg}$ a riposo) sono esclusivamente non fumatori. Da questo origina l'ipotesi che i non-fumatori potrebbero avere una malattia con esordio più acuto ed un decorso più rapido rispetto ai fumatori.

Le differenze cliniche osservate nei due gruppi di fumatori e non fumatori potrebbero, secondo gli Autori, essere conseguenti al diverso assetto della risposta infiammatoria che il fumo di sigaretta indurrebbe a livello alveolare. Gli Autori hanno cercato di chiarire meglio questi meccanismi indagando con il lavaggio bronco-alveolare le caratteristiche cito-immunologiche dei due gruppi di pazienti, fumatori e non fumatori. Al momento dell'esecuzione del lavaggio alveolare 11 pazienti erano fumatori, dei restanti 16 non fumatori, 14 non avevano mai fumato e 2 avevano cessato di fumare rispettivamente 6 e 16 anni prima dell'insorgenza di dispnea correlata a fibrosi polmonare idiopatica. L'analisi citologica del lavaggio bronco alveolare dei soggetti non fumatori documentava una linfocitosi, non presente nei fumatori in cui vi era invece un aumento degli eosinofili e dei macrofagi, quest'ultimo peraltro correlato al numero di sigarette fumate al giorno. Diversi studi hanno in passato riportato una correlazione tra linfocitosi nel BAL ed evidenza clinica o anatomopatologica di attività della malattia. I linfociti, in particolare i linfociti T, potrebbero essere i mediatori della risposta infiammatoria cronica diretta contro la parete alveolare che poi evolverebbe, per l'instaurarsi di aberranti meccanismi di riparazione tissutale, in fibrosi. Nello studio di H. de Cremoux et al. gli Autori ipotizzano che l'elevato numero di macrofagi alveolari presente nei fumatori possa ridurre la proliferazione dei linfociti, e quindi la linfocitosi. Questo potrebbe ridurre la severità della "alveolite linfocitaria" e spiegare l'esordio clinico più subdolo e pauci-

sintomatico dei soggetti fumatori rispetto ai non fumatori.

È nota la correlazione tra linfocitosi nel BAL e migliore risposta alla terapia steroidea. Il dato è stato confermato anche dallo studio di H. de Cremoux et al. che nei non fumatori hanno osservato un miglioramento di capacità polmonare totale, pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso e diffusione alveolo capillare del monossido di carbonio dopo 8 settimane di terapia steroidea, pur tuttavia con una sopravvivenza a lungo termine identica nei 2 gruppi. Nessun miglioramento fu documentabile nel gruppo dei fumatori dopo terapia steroidea.

La migliore risposta a breve termine alla terapia steroidea non sembra riflettersi in una migliore prognosi. H. de Cremoux et al. non trovarono infatti alcuna differenza nel tasso di mortalità dei pazienti fumatori rispetto ai non fumatori. 16 pazienti su 27 morirono durante il follow up, 15 di insufficienza respiratoria e 1 di cancro del polmone. Le curve di sopravvivenza dei due gruppi di pazienti, 11 fumatori e 16 non fumatori, erano sovrapponibili. Il fatto che l'abitudine tabagica non modifichi la sopravvivenza della Fibrosi Polmonare Idiopatica era già stato dimostrato in un precedente studio di Turner-Warwick et al.¹⁴ Paradossalmente dati recenti hanno documentato una miglior prognosi nei pazienti affetti da IPF fumatori¹⁷, questi dati in realtà potrebbero riflettere il fatto che i fumatori hanno una patologia polmonare meno severa rispetto agli ex fumatori, tale fenomeno è stato ben descritto per la BPCO e definito *healty smoker effect*^{18,19}. Una possibile spiegazione sta nel fatto che i pazienti con malattia più grave siano più motivati a smettere di fumare rispetto ai pazienti meno gravi. Questo comporterebbe che chi fuma ha una malattia meno severa e di conseguenza una migliore sopravvivenza. Per valutare se il fumo determina differenze nella sopravvivenza dei pazienti affetti da IPF Wells et al. hanno condotto uno studio retrospettivo su 249 pazienti, di età media di 62,5 anni, 184 ma-

schi, 39 casi diagnosticati con biopsia chirurgica²⁰. La popolazione era costituita da 20 fumatori, 166 ex fumatori, 63 non fumatori. Per ovviare al fenomeno dell'*healthy smoker effect* gli Autori hanno applicato all'analisi della sopravvivenza un rigoroso metodo statistico di aggiustamento per severità di malattia. I risultati smentirebbero gli studi precedenti in cui i pazienti affetti da IPF fumatori avevano una miglior sopravvivenza ed anzi documenterebbero che la sopravvivenza, aggiustata in base alla severità di malattia, sia migliore nei non fumatori rispetto sia agli ex fumatori, sia al gruppo combinato di ex-fumatori e fumatori correnti. La apparente miglior sopravvivenza nei fumatori affetti da IPF rispetto agli ex fumatori non rifletterebbe altro che una malattia meno grave alla diagnosi. Per la prima volta con questo studio il fenomeno dell'*healthy smoker effect* viene documentato anche per la fibrosi polmonare idiopatica. La miglior sopravvivenza nei non fumatori è sicuramente il dato positivo più importante dello studio, tuttavia bisogna tenere conto del basso numero di fumatori di cui era composta la popolazione (20/249) e del fatto che gli Autori non hanno analizzato la sopravvivenza distinguendo per le diverse cause di morte, non è pertanto escluso che parte dell'eccesso di mortalità nel gruppo dei fumatori sia dovuto a co-patologie fumo-relate quali il cancro del polmone e le patologie cardiovascolari.

Nel complesso tali osservazioni fanno pensare che la fibrosi polmonare idiopatica nei non fumatori si caratterizzi per una prevalenza di linfocitosi nel BAL, un esordio clinico più rapido ed una migliore risposta a breve termine alla terapia steroidea. Nei non fumatori invece la malattia sarebbe caratterizzata da un esordio clinico più subdolo, dalla prevalenza di macrofagi nel BAL e dall'assenza di risposta alla terapia steroidea. I dati sulla sopravvivenza presenti in letteratura sono contrastanti e sono necessari ulteriori studi condotti su popolazioni di fumatori più numerose per definire con certezza se il vantaggio di soprav-

vivenza descritto nei fumatori rispetto ai non fumatori e agli ex fumatori sia dovuto esclusivamente ad una minore severità di presentazione della malattia (*healthy smoker effect*), o se il fumo di sigaretta abbia nell'IPF un ruolo "protettivo".

La fibrosi polmonare idiopatica nel fumatore: un'entità radiologico-funzionale peculiare

I pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica presentano tipicamente una insufficienza ventilatoria di tipo restrittivo con ridotti volumi polmonari e ridotta capacità di diffusione del monossido di carbonio. I fumatori o ex-fumatori affetti da IPF presentano invece una forma mista di fibrosi polmonare ed enfisema con caratteristiche radiologiche e funzionali del tutto peculiari. La fibrosi e l'enfisema si sovrappongono determinando una globale disfunzione dell'apparato respiratorio, con meccanismi patogenetici ed effetti opposti su volumi e flussi polmonari, sugli elementi strutturali che determinano l'elasticità del parenchima e sulle vie aeree determinanti la resistenza al flusso. La valutazione della gravità di compromissione ventilatoria in questi pazienti deve tenere conto del fatto che la fibrosi tende a mascherare il quadro ostruttivo tipico del danno da fumo, mentre l'enfisema indotto dal fumo tende a ridurre la insufficienza ventilatoria restrittiva classicamente indotta dalla fibrosi. Al contrario la DLco fornisce una misura sia del danno da fumo di sigaretta sia del danno da fibrosi polmonare poiché entrambe tendono a ridurre la diffusione del monossido di carbonio.

Per valutare come il fumo di sigaretta influenzi la funzione ventilatoria di pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica Schwartz et al. hanno condotto uno studio clinico su 73 pazienti affetti da IPF, di cui il 67% aveva una diagnosi istologica su biopsia

chirurgica e di cui il 70% erano fumatori o ex-fumatori²¹. L'età media era 63 anni e la popolazione in studio era costituita da maschi per il 62%. L'obiettivo dello studio era quantificare l'effetto del fumo di sigaretta su misure standardizzate di volumi e flussi polmonari in pazienti affetti da IPF.

La popolazione nel complesso presentava una lieve insufficienza ventilatoria restrittiva (FEV_1 75,9%; FVC 65,6%; FEV_1/FVC 81,9%), con una riduzione moderata della DLco (47,2%), senza differenze statisticamente significative nei tre gruppi di fumatori, ex-fumatori, non fumatori, fatta eccezione per il volume residuo (RV) che risultava essere significativamente più elevato nei fumatori affetti da IPF rispetto ai non fumatori (114% vs. 82%, $p = 0,04$). I dati dello studio documentano che il numero di pacchi-anno correla direttamente con la capacità polmonare totale (TLC), con la capacità vitale forzata (FVC) e con il volume residuo, ed inversamente con la capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLco); nonché che i pacchi-anno sono l'unico fattore predittivo indipendente della riduzione della diffusione del CO. L'indice di Tiffenau (il rapporto tra FEV_1 e FVC) non risulta invece correlare né con l'esposizione a fumo di sigaretta, né con il numero di pacchi-anno. L'analisi dei fattori di confondimento quali il sesso, la diagnosi su biopsia chirurgica, la terapia immunosoppressiva (steroidi e farmaci citotossici) dimostra che i maschi hanno rispetto alle femmine una ridotta DLco (43% vs. 52%), che i pazienti con diagnosi su biopsia chirurgica hanno una funzionalità globalmente ridotta rispetto ai pazienti non sottoposti a biopsia (FEV_1 70% vs. 86% $p = 0,001$; FVC 62% vs. 71% $p = 0,004$; TLC 72% vs. 82% $p = 0,02$; VR 81% vs. 97% $p = 0,03$) e che i pazienti trattati con steroidi o steroidi associati a farmaci citotossici tendono ad avere una significativa riduzione di FEV_1 ($p = 0,003$), FVC ($p = 0,002$) e TLC ($p = 0,009$).

Il fumo di sigaretta aumenta i volumi polmonari e diminuisce gli scambi gassosi dei pazienti affetti da fibrosi polmonare, d'altro canto la fibrosi maschera l'effetto bronco ostruttivo del fumo. È di fondamentale importanza conoscere queste interazioni per valutare correttamente dal punto di vista funzionale un paziente fumatore affetto da fibrosi polmonare idiopatica. Dai dati mostrati si può dedurre che il fumo in pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica determina fenomeni di intrappolamento aereo con conseguente aumento del RV, e riduzione della diffusione del monossido di carbonio. Tale fenomeno potrebbe risultare dall'azione sinergica di fumo e fibrosi polmonare che determinano entrambe fenomeni infiammatori e fibrotici bronchiolari e peribronchiolari con conseguente ostruzione al flusso delle piccole vie aeree²². L'ipotesi correntemente più accreditata è che nei pazienti con IPF coesistano aree *patchy* di enfisema che controbilanciano l'effetto di riduzione di volume determinato dalla fibrosi con un conseguente aumento dei volumi polmonari.

Che la relativa normalità di volumi polmonari nei pazienti fumatori affetti da IPF sia dovuta alla presenza di concomitante enfisema è stato documentato anche da Doherty et al.²³ in uno studio retrospettivo su 48 pazienti affetti da IPF in cui le HRTC di pazienti che si presentavano con volumi polmonari preservati venivano valutate in cieco da radiologi esperti che misuravano l'estensione di enfisema e fibrosi. Su 23 HRTC revisionate, 7 erano di pazienti con volumi preservati (FVC > 80%), i restanti 16 pazienti mostravano una significativa insufficienza ventilatoria restrittiva. L'incidenza di enfisema era significativamente più elevata nel gruppo di pazienti con FVC > 80%, rispetto che nei pazienti con insufficienza ventilatoria restrittiva (86 vs. 19%). I pazienti con enfisema alla HRTC avevano fumato di più rispetto a quelli senza enfisema (PY 41 vs. 21). Nessuna differenza fu trovata nello score radiologico della fibro-

si. I pazienti con volumi polmonari preservati erano in maggioranza uomini (76 vs. 48%) e fumatori (57 vs. 22%). La prognosi era identica nei due gruppi. Gli Autori conclusero quindi che nei forti fumatori l'incidenza di IPF che si manifesta con volumi polmonari preservati è significativamente maggiore rispetto ai non fumatori, che la maggior parte di questi soggetti presenta concomitante enfisema e che i volumi alla diagnosi non hanno alcun significato prognostico.

La coesistenza in questi pazienti di un aumento dei volumi polmonari e di una riduzione degli scambi gassosi suggerisce la presenza di entrambe le forme di danno polmonare: l'enfisema e la fibrosi. Il fatto che la combinazione di fibrosi ed enfisema risulti in volumi polmonari normali non significa che la fibrosi rallenti o migliori il danno polmonare da fumo, né viceversa che il fumo migliori la funzionalità ventilatoria dei pazienti con fibrosi, quanto piuttosto che la misura di indici standardizzati quali la FVC, il FEV₁, e l'indice di Tiffenau usati per la quantificazione del deficit funzionale in questo gruppo di pazienti fumatori affetti da IPF non rispecchia adeguatamente né l'entità del danno polmonare, né il grado di compromissione funzionale. La combinazione di fibrosi ed enfisema infatti risulta in flussi e volumi pressoché normali a fronte di una severa limitazione funzionale che è documentabile solo con la misura della diffusione del monossido di carbonio che in questi pazienti risulta marcatamente ridotta.

Il fatto che nei pazienti fumatori affetti da fibrosi non siano presenti le alterazioni fisiopatologiche caratteristiche della bronco ostruzione causata dal fumo di sigaretta fa riflettere sulla inadeguatezza dei criteri funzionali di diagnosi di BPCO in questo gruppo di pazienti. D'altro canto la misura dei volumi polmonari nei pazienti fumatori affetti da IPF non riflette adeguatamente il deficit funzionale dovuto alla fibrosi e questo implica che in questo gruppo di pazienti

le misurazioni "tradizionali" di flussi e volumi polmonari non sono utili a definire l'entità del deficit restrittivo. Wells et al. hanno recentemente proposto il CPI (*composite physiologic index*) come indice funzionale quantitativo in grado di dare una accurata valutazione della severità della fibrosi polmonare, anche in presenza di enfisema polmonare²⁴. Secondo gli Autori questo indice correlerebbe più di ogni altro indice funzionale, inclusa la DLco, con l'estensione della malattia documentata alla HRCT, e sarebbe più accurato dei singoli test funzionali nel predire la mortalità. $CPI = 91,0 - (0,53 \times \% \text{ pred FVC}) + (0,34 \times \% \text{ pred FEV}_1)$.

I pazienti fumatori affetti da IPF quindi presentano un deficit ventilatorio e di diffusione dei gas che si manifesta in maniera del tutto peculiare. Tale peculiarità è dovuta alla concomitante presenza in questi pazienti di enfisema e fibrosi polmonare, ed è importante che sia stata descritta perché evidenzia come nella valutazione di gravità di patologia l'uso dei test di funzionalità respiratoria nel paziente fumatore con fibrosi polmonare idiopatica possa essere carente tanto nella identificazione del deficit restrittivo indotto dalla fibrosi, quanto del deficit ostruttivo indotto dal fumo, mentre la DLco fornisce una misura del deficit respiratorio dovuto sia al fumo che alla fibrosi polmonare.

In conclusione i parametri fisiopatologici routinariamente utilizzati nella diagnosi e nella valutazione di gravità di compromissione funzionale nei pazienti affetti da IPF devono essere interpretati criticamente in maniera differente a seconda che i pazienti siano o non siano fumatori di sigaretta.

Che il peculiare quadro fisiopatologico della IPF nel fumatore potesse trovare un corrispettivo radiologico lo si poteva intuire ed è stato documentato in diversi studi^{25,26}. In particolare Cottin et al.²⁷ in uno studio volto a definire il profilo clinico-radiologico della fibrosi polmonare associata ad enfisema, hanno individuato una "sindrome" de-

finita in base alla HRTC come coesistenza di enfisema e fibrosi e caratterizzata dalla presenza di alterazioni spirometriche, grave deficit della diffusione dei gas, elevata prevalenza di ipertensione polmonare e bassa sopravvivenza. Lo studio, retrospettivo, è stato condotto su 61 pazienti (60 maschi, 1 femmina), di età media di 65anni, tutti fumatori o ex fumatori (cessato in media da 10 anni). Gli Autori hanno disegnato lo studio con lo scopo di definire una “sindrome” sulla base dell’HRTC caratterizzata dall’associazione tra fibrosi ed enfisema. Solo 8 pazienti avevano una diagnosi provata da biopsia chirurgica e di questi 5 erano UIP, 1 DIP (*desquamative interstitial pneumonia*), 1 OP (polmonite organizzativa), ed 1 non classificabile. E’ possibile pertanto che in questi pazienti, specie in quelli con presenza di *ground glass* alla HRTC, coesistano aree di interstiziopatia fumo-relata (DIP, RB-ILD) o NSIP. Clinicamente erano presenti dispnea da sforzo in tutti i pazienti, tosse in circa la metà dei pazienti, crepitazioni bibasali nel 87% dei pazienti, e *clubbing* ungueale nel 43%. Non ostante la documentata presenza di esteso enfisema alla HRTC, funzionalmente solo la metà dei pazienti presentavano un deficit ventilatorio ostruttivo (30/61), nessuno reversibile dopo β_2 agonista. Un difetto ventilatorio restrittivo era presente in 12/56 pazienti (21%). I volumi erano normali in 42/56 pazienti (75%), il valore medio della TLC 88%, e la spirometria era normale in 20/61 pazienti (33%), con valori medi di FVC 88%, FEV₁ 80%, FEV₁/FVC 69% 47/57 pazienti (84%) però presentavano un FEF 25-75% < 80%. In 14 pazienti con volumi e spirometria normali l’unico elemento alterato era la diffusione del monossido di carbonio. I valori medi di TLco e Kco erano rispettivamente 37% e 46%. 50/61 pazienti (82%) erano ipossiemicici a riposo (Pa O₂ < 10 kPa), e l’86% (18/21) sotto sforzo. Questi dati sono in accordo con quanto già

precedentemente descritto in letteratura: la combinazione di fibrosi ed enfisema risulta in flussi e volumi pressoché normali a fronte di una severa limitazione funzionale che è documentata solo dalla marcata riduzione della diffusione del monossido di carbonio. L’ipertensione polmonare era presente nel 47% dei pazienti alla diagnosi e nel 55% al follow up. La prevalenza di ipertensione polmonare è risultata essere in questa *sindrome* maggiore rispetto a quanto riportato sia per la sola fibrosi polmonare idiopatica²⁸ che per la sola BPCO²⁹. L’ipertensione polmonare potrebbe riflettere la depauperazione del circolo polmonare capillare indotta sia dalla fibrosi, che dall’enfisema. Questo spiegherebbe la documentata correlazione tra ridotta diffusione del monossido di carbonio e aumentata pressione polmonare. In questo studio viene per la prima volta documentato che l’ipertensione polmonare, in questo gruppo di pazienti fumatori o ex-fumatori affetti da fibrosi ed enfisema, è l’unico fattore predittivo indipendente della mortalità. La sopravvivenza media era di 6,1 anni (91,3% a 1 anno, 87,5% a due anni, 54,5% a 5 anni), nessuna variabile clinico-radiologica o funzionale correlava con la mortalità tranne l’ipertensione polmonare. La sopravvivenza media nei pazienti con ipertensione polmonare era di 3,9 anni (25% a 5 anni), rispetto a quella di 9,1 anni (75% a 5 anni) dei pazienti senza ipertensione polmonare.

In conclusione i pazienti fumatori ed ex-fumatori affetti da fibrosi polmonare tendono ad avere enfisema e fibrosi concomitanti. Tale quadro è definibile con la HRTC e presenta un peculiare quadro clinico-funzionale caratterizzato da volumi normali, deficit degli scambi gassosi, elevata prevalenza di ipertensione polmonare e ridotta sopravvivenza.

Fumo, fibrosi polmonare idiopatica e predisposizione al cancro del polmone

Il fumo di sigaretta è noto essere la principale causa di cancro del polmone, nonché, come già menzionato, costituire un fattore di rischio indipendente per la fibrosi polmonare idiopatica. È possibile che l'azione dei carcinogeni ambientali, primo tra tutti il fumo di sigaretta, induca in modo indipendente sia il cancro che la fibrosi polmonare idiopatica, tuttavia non è da escludersi che la stessa IPF abbia un ruolo predisponente al cancro del polmone³⁰. I meccanismi patogenetici con cui questo avvenga sono ignoti, si può ipotizzare che la presenza di infiammazione, nonché del ripetuto danno tissutale potrebbe determinare quelle alterazioni geniche che predispongono allo sviluppo del cancro del polmone. L'ipotesi che vi sia un aumentato rischio di neoplasia polmonare nella fibrosi polmonare idiopatica è supportata da numerose evidenze. Due grandi studi condotti nel Regno Unito hanno trovato che rispettivamente 20/205 e 39/890 pazienti affetti da IPF sviluppavano cancro del polmone, con una prevalenza rispettivamente del 9,8% e del 4,4%^{31,32}. Un recente studio condotto nel Regno Unito su 164 casi di IPF, di età media di 71,5anni, maschi per il 62,4%, ha stimato che l'incidenza di cancro era aumentata rispetto alla popolazione generale (RR = 1,51; 95% CI 1,20-1,90) e che questo aumento era in gran parte dovuto all'elevata incidenza in questa popolazione di cancro del polmone (RR = 4,96; 95% CI 3,00-8,18), mentre non sembra significativamente aumentato il rischio di neoplasie extrapolmonari³³. La maggior parte degli studi riporta il cancro del polmone nei pazienti maschi fumatori^{31,34}, tuttavia i dati presenti in letteratura documentano la stessa incidenza di cancro del polmone nei fumatori affetti da IPF, rispetto ai non fumatori³².

Quali siano le precise caratteristiche epidemiologiche, anatomo-patologiche del cancro del polmone nei pazienti affetti da IPF fumatori e non fumatori e quali implicazioni eziopatogenetiche possano correlare queste due patologie rimane da indagare con ulteriori studi clinici.

Bibliografia

- Hance AJ, Basset F, Saumon G, et al. *Smoking and interstitial lung disease: the effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis*. Ann NY Acad Sci 465:643-56.
- Hunninghake GW, Schwarz MI. *Does current knowledge explain the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis?* Proc Am Thorac Soc 2007;4:449-52.
- Armanios MY, Chen JJ-L, Cogan JD, et al. *Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis*. NEJM 2007;356:1317-26.
- Scott J, Johnston I, Britton J. *What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust*. BMJ 1990;301:1015-7.
- Hubbard R, Lewis S, Richards K, et al. *Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis*. Lancet 1996;347:284-9.
- Iwai K, Mori T, Yamada N, et al. *Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure*. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:670-5.
- Monsò E, Tura JM, Pujadas J, et al. *Lung dust content in idiopathic pulmonary fibrosis: a study with scanning electron microscopy and energy dispersive X ray analysis*. Br J Ind Med 1991;48:327-31.
- Ramage JE, Roggli VL, Bell DY, et al. *Interstitial lung disease and domestic wood burning*. Am Rev Respir Dis 1988;137:1229-32.
- Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. *Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1146-52.
- Lee H-L, Ryu JH, Wittmer MH, et al. *Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome*. Chest 2005;127:2034-41.
- Iwai K, Mori T, Yamada N, et al. *Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches*

- es to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 50:670-5.
- 12 Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. *Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia.* *N Engl J Med* 1978;298:801-9.
- 13 Schwartz DA, Helmers RA, Davton CS, et al. *Determinants of broncoalveolar lavage cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis.* *J Appl Physiol* 1991;71:1688-93.
- 14 Turner-Warwick M, Burrow B, Johnson A. *Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival.* *Thorax* 1980;35:171-80.
- 15 Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al. *Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis.* *Am J Respir Crit Care Med* 1997;242-8.
- 16 de Cremoux H, Bernaudin J-F, Laurent P, et al. *Interactions between cigarette smoking and the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis.* *Chest* 1990;98:71-76.
- 17 King TE, Tooze JA, Schwarz MI, et al. *Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1171-81.
- 18 Bednarak M, D Gorecka D, Wielgomas J, et al. *Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking.* *Thorax* 2006;61:869-73.
- 19 Becklake MR, Lalloo U. *The "healthy smoker": a phenomenon of health selection?* *Respiration* 1990;57:137-44.
- 20 Antoniou KM, Hansell DM, Rubens MB, et al. *Idiopathic pulmonary fibrosis: outcome in relation to smoking status.* *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:190-4.
- 21 Schwartz DA, Merchant RK, Helmers RA, et al. *The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* *Am Rev Respir Dis* 1991;144:504-6.
- 22 Fulmer JD, Roberts WC, VonGal ER, et al. *Small airways in idiopathic pulmonary fibrosis.* *J Clin Invest* 1977;60:595-610.
- 23 Doherty MJ, Pearson MG, O'Grady EA, et al. *Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes.* *Thorax* 1998;53:998-1002.
- 24 Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. *Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography.* *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:962-9.
- 25 Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. *Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment.* *Respir Med* 1990;84:365-9.
- 26 Wells AU, King AD, Rubens MB, et al. *Lone cryptogenic fibrosing alveolitis: a functional-morphologic correlation based on extent of disease on thin-section computed tomography.* *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1367-75.
- 27 Cottin V, Nunes H, Brillet P-Y, et al. *Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity.* *Eur Respir J* 2005;26:586-93.
- 28 Jebrak G, Brugieres O, Dauriat G, et al. *Time-course changes in pulmonary haemodynamics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) waiting for lung transplantation (LT).* *Eur Respir J* 2004;24:668S.
- 29 Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. *Natural history of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:219-24.
- 30 Daniels CE, Jett JR. *Does interstitial lung disease predispose to lung cancer?* *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:431-7.
- 31 Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, et al. *Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer.* *Thorax* 1980;35:496-9.
- 32 Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. *Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study.* *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:5-8.
- 33 Le Jeune I, Gribbin J, West J, et al. *The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK.* *Respir Med* 2007;101:2534-40.
- 34 MC, Myers JL, Douglas WW, et al. *Primary pulmonary carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.* *Mayo Clin Proc* 2002;77:763-70.

RARITÀ: SINDROME DI GOODPASTURE, PROTEINOSI ALVEOLARE, ARTRITE REUMATOIDE

Flavio Allegri, Michele Ciccarelli*, Antonio Voza*

Ambulatorio per lo Studio e la Prevenzione delle Malattie Allergiche e Respiratorie nella donna, Divisione di Medicina Interna, A.O. Fatebenefratelli ed Oftalmico Presidio Ospedaliero "Macedonio Melloni", Milano;

**U.O. di Pneumologia, Dipartimento di Medicina d'Urgenza, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)*

Sindrome di Goodpasture. Malattia da anticorpi antimembrana basale glomerulare

Flavio Allegri, Michele Ciccarelli

La malattia da anticorpi antimembrana basale glomerulare (anti-GMB), meglio nota come sindrome di Goodpasture (GP), è un raro ma importante disordine autoimmunitario a eziologia per lo più sconosciuta, caratterizzato dalla presenza nel sangue di anticorpi circolanti anti-GMB e dalla deposizione lineare di immunoglobine e complemento a livello della membrana basale glomerulare che causa emorragie polmonari con glomerulonefrite grave e progressiva.

Nei polmoni sono presenti emorragie intra-alveolari, macrofagi ripieni di emosiderina e fibrosi dei setti. La radiografia del torace può mostrare bilateralmente addensamenti sfumati progressivi, asimmetrici e migranti.

La malattia colpisce in modo peculiare giovani uomini ed è rapidamente progressiva e fatale quando non trattata nelle fasi iniziali. Sebbene la patogenesi della malattia non sia completamente conosciuta, certa è la presenza di anticorpi anti-GMB diretti contro la catena 3 del collagene di tipo IV a livello della membrana basale glomerulare. La differenza

nell'espressione e nella esposizione di tali catene giustificano la selettività tissutale di tali anticorpi e l'interessamento prevalentemente renale e polmonare della malattia. Alcune interessanti seppur rare osservazioni, suggeriscono che il fumo di sigaretta, le infezioni o l'esposizione a sostanze chimiche (in particolare gli idrocarburi) innescerebbero la produzione di anticorpi in individui geneticamente suscettibili: il cariotipo HLA-DRw2 sembrerebbe infatti associato con la malattia ¹.

Una delle prime segnalazioni dell'associazione tra fumo di sigaretta e produzione di anticorpi anti-GBM risale al 1983 ². Su 51 pazienti con glomerulonefrite, dei quali solo 43 affetti da emorragia polmonare, 47 riferivano una progressiva o corrente esposizione a fumo. Di questi 37 presentavano emorragia polmonare che compariva invece soltanto in due pazienti non fumatori. In un caso la ripresa del fumo fu immediatamente seguita da una recidiva di emorragia polmonare. Non fu evidenziata al contrario una significativa differenza del titolo di anticorpi circolanti anti-GMB tra le popolazioni dei fumatori e dei non fumatori.

In uno studio sperimentale del 1988 ³ l'esposizione per 3 settimane a fumo di sigaretta o la somministrazione di O₂ al 100% per 65 ore in topi Wistar non sembrava invece associata

alla produzione di anticorpi anti-MGB.

Altre segnalazioni di singoli casi di glomerulonefriti con anti-GBM positività ed esposizione a fumo o ad altri agenti tossici come la cocaina e gli idrocarburi⁴⁻⁷, si sono susseguite negli ultimi anni.

Una delle più recenti è quella di Lazor et al.⁸ che analizza retrospettivamente 28 casi di cui il 68% di sesso maschile. L'età media dei pazienti è di 23 anni e l'89% di essi era esposto a fumo di sigaretta. Nel 36% dei casi sussiste esposizione anche ad altri agenti inalanti. I test di funzionalità polmonare evidenziano un deficit ventilatorio di tipo restrittivo nel 28% dei casi, una ipossiemia moderata nel 29% e grave in un restante 29%. Solo nel 25% dei casi la DLCO risultava compromessa.

Benz et al.⁹ hanno segnalato un singolo caso in cui il fumo in un giovane paziente maschio di 16 anni con emottisi potrebbe aver indotto la produzione di anticorpi anti-GBM e un quadro di glomerulonefrite.

In un precedente studio retrospettivo¹⁰ su 29 pazienti positivi per anti-GBM in 14 dei quali si sviluppò una sindrome di GP, l'interessamento polmonare era significativamente associato con l'esposizione a fumo ($p < 0.01$) ma non furono evidenziate differenze significative relativamente all'esposizione a fumo tra i pazienti con andamento favorevole della malattia (12 pazienti) e quelli con progressione della malattia (17 pazienti).

La sindrome di GP è stata associata anche a esposizione ad idrocarburi. Un totale di 43 casi sono stati identificati a partire dal 1969. L'età media dei pazienti è di 28 anni di cui il 60% di sesso maschile^{11,12}. La natura di tale associazione non è stata definita ma, in attesa di altre conferme, la sovrapposibilità dei dati fa presumere che le modalità di interazione siano affatto simili a quelle dell'esposizione a fumo di sigaretta.

Bibliografia

- 1 Kelly PT, Haponik EF. *Goodpasture syndrome: molecular and clinical advances*. Medicine (Baltimore) 1994;73:171-85.
- 2 Donaghy M, Rees AJ. *Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane*. Lancet 1983;2:1390-3.
- 3 Rhodes GC, Horn J, Watkins SG, et al. *The effect of oxygen toxicity and cigarette smoking on the binding of heterologous antibodies to alveolar basement membrane in the rat*. Exp Pathol 1988;33:87-93.
- 4 Peces R, Navascués RA, Baltar J, et al. *Anti-glomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis after intranasal cocaine use*. Nephron 1999;81:434-8.
- 5 Garcia-Rostand y Perez GM, García Bragado F, Puras Gil AM. *Pulmonary hemorrhage and anti-GBM mediated glomerulonephritis after exposure to smoked cocaine (crack): a case report and review of the literature*. Pathol Int 1997;47:692-7.
- 6 Bonzel KE, Muller-Wiefel DE, Ruder H, et al. *Anti-GBM antibody-mediated glomerulonephritis due to glu sniffing*. Eur J Pediatr 1987;146:296-300.
- 7 Keogh MA, Lloyd S, Kennedy MC. *Exacerbation of Goodpasture's syndrome after inadvertent exposure to hydrocarbon fumes*. BMJ 1984;288:21.
- 8 Lazor R, Bigay-Gamé L, Cottin V, et al. *Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases*. Medicine (Baltimore) 2007;86:181-93.
- 9 Benz K, Amann K, Dittrich K, et al. *Patient with antibody-negative relapse of Goodpasture syndrome*. Clin Nephrol 2007;67:240-4.
- 10 Herody M, Bobrie G, Gouarin C, et al. *Anti-GBM disease: predictive value of clinical, histological and serological data*. Clin Nephrol 1993;40:249-55.
- 11 Shah MK. *Outcomes in patients with Goodpasture's syndrome and hydrocarbon exposure*. Ren Fail 2002;24:545-55.
- 12 Bombassei GJ, Kaplan AA. *The association between hydrocarbon exposure and anti-glomerular basement membrane antibody-mediated disease (Goodpasture's syndrome)*. Am J Ind Med 1992;21:141-53.

Proteinosi alveolare polmonare

Michele Ciccarelli, Antonio Voza

La Proteinosi Alveolare Polmonare (PAP) è una malattia rara, descritta nel 1958¹, caratterizzata dalla presenza a livello del parenchima polmonare di un'abbondante accumulo di materiale ricco di proteine e lipidi derivato dai prodotti del catabolismo del surfattante alveolare.

L'incidenza e la prevalenza di questa patologia sono rispettivamente dello 0,37 e 3,7 casi ogni 100.000 abitanti. Circa 500 sono i casi riportati in letteratura. L'età media al riscontro diagnostico è di 39 anni, con un predominanza nel sesso maschile (2,65:1). Nel 72% dei pazienti affetti da PAP è presente una storia di tabagismo. È interessante sottolineare come in questo sottogruppo la predominanza del sesso maschile è ancora più marcata: infatti l'85% dei maschi e solo il 39% delle femmine sono fumatori, mentre nei soggetti non fumatori non è stata evidenziata una predominanza significativa del sesso maschile (0,69:1). Alcuni Autori hanno imputato la prevalenza del sesso maschile alla più elevata percentuale di soggetti fumatori soprattutto nei Paesi maggiormente industrializzati². È stata inoltre confrontata l'età, la durata dei sintomi, i valori di emoglobina, di LDH e di PaO₂ nella popolazione di soggetti affetti da PAP fumatori e non-fumatori senza evidenza di alcuna significativa differenza nei due sottogruppi ($p > 0.2$)². Inoltre, dai dati attualmente disponibili, non si rilevano differenti percentuali di sopravvivenza a 5 anni nei pazienti fumatori rispetto ai non fumatori².

La PAP occorre in tre forme cliniche differenti: primaria, secondaria e congenita. Tutte presentano caratteristiche istopatologiche simili. La forma congenita, tipica del bambino, è imputabile o ad una mutazione sul gene SP-B, responsabile del deficit della proteina B sul surfattante, oppure ad una mutazione

genetica che causa anomalie nella catena beta del recettore per il *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF). La PAP secondaria colpisce soprattutto pazienti con malattie infiammatorie sistemiche o neoplasie, più comunemente ematologiche. In alcuni casi si associa ad una importante esposizione ed inalazione di polveri di silicio, di alluminio, diossido di titanio o altri materiali. La forma primaria è la più frequente, rappresentando il 90% circa dei casi, ed è attribuibile alla presenza di autoanticorpi diretti contro il GM-CSF che inibiscono il legame con il recettore espresso dai macrofagi alveolari^{2,3}.

Inizialmente era stato ipotizzato che sostanze inalanti irritanti o agenti infettivi potessero essere implicati nello sviluppo della PAP ma la mancata presenza di tali fattori nei campioni biotipici polmonari della maggior parte dei pazienti affetti non ha supportato tale ipotesi. La frequente associazione tra PAP e fumo di sigaretta suggerisce uno stretto legame tra le due condizioni benché al momento non sia stato dimostrato un rapporto di causa/effetto.

La patogenesi della PAP resta ad oggi ancora da definire ma la dimostrazione che un deficit di GM-CSF nel topo *knockout* per il gene codificante il GM-CSF o il suo recettore porta allo sviluppo della PAP^{4,5} e la segnalazione di un miglioramento sintomatico e radiografico in un paziente affetto da PAP dopo somministrazione sistemica di GM-CSF ricombinante umano ha portato l'attenzione sul ruolo chiave di questo fattore⁶. Il GM-CSF svolge infatti un ruolo critico nell'omeostasi del surfattante dove agisce sui macrofagi alveolari che sono responsabili del catabolismo del 20-30% di surfattante. Un'alterazione del segnale del GM-CSF, come avviene ad esempio nel topo *knockout*, altera il processo del catabolismo del surfattante portando ad un accumulo alveolare che esita in una riduzione della superficie di scambio dei gas e alla sindrome clinica. Gli studi fino ad

ora condotti hanno permesso di identificare mutazioni nel gene codificante il GM-CSF nelle forme congenite ma non in quelle acquisite dove i livelli di GM-CFS sierici e nel fluido di lavaggio bronco alveolare si sono dimostrati in entrambi i campioni elevati non supportando l'ipotesi che la malattia sia dovuta alla mancanza del GM-CSF. Un'origine autoimmune della forma acquisita di PAP è supportata dal recente riscontro di anticorpi IgG anti GM-CSF nel fluido di lavaggio broncoalveolare e nel siero dei pazienti affetti^{7,8}. Tali anticorpi sono in grado di inibire le funzioni del GM-CFS quali la stimolazione della proliferazione dei monociti e della linea cellulare GM-CSF dipendente, oltre che bloccare il legame tra GM-CSF e le cellule esprimenti il recettore, alterando quindi le funzioni non solo dei macrofagi alveolari, implicati nell'omeostasi del surfattante, ma verosimilmente anche di altre cellule come ad esempio dei neutrofili con implicazioni negative sulla loro attività antimicrobica⁹. La presentazione clinica nella maggior parte dei pazienti affetti da PAP è caratterizzata da dispnea ingravescente e tosse. È meno comune ma possibile l'esordio con iperpiressia, dolore toracico ed emoftoe, soprattutto se la sindrome si associa ad una infezione secondaria².

Il quadro radiografico del torace spesso è caratterizzato da un interessamento bilaterale perilare che simula "l'edema polmonare", con aree periferiche che possono presentare un pattern nodulare o confluyente. È spesso rilevante la discrepanza tra il quadro clinico e quello radiologico, di solito quest'ultimo presenta una estensione molto maggiore rispetto alle attese.

La TAC del torace ad alta risoluzione mette in evidenza opacità nodulari o a "vetro smerigliato" con interessamento dei setti interlobulari e intralobulare, un pattern comunemente definito "a mosaico"^{2,3,10}.

Il quadro biumorale non evidenzia alterazioni specifiche e, nella maggior parte dei

casi è normale con un lieve rialzo dei valori di latticodeidrogenasi, che alcuni Autori ritenevano essere marker prognostico della malattia². I dosaggi sierici di CEA, la citokeratina 19, mucina KL-6 e le proteine A, B e D del surfattante sono spesso elevati nelle PAP, ma il loro valore prognostico è al momento sconosciuto¹¹.

Le prove di funzionalità respiratoria possono essere anche normali, ma tipicamente mostrano un deficit ventilatorio di tipo restrittivo di grado lieve non proporzionale alla severa riduzione della diffusione alveolo capillare del monossido di carbonio. Il quadro funzionale può associarsi ad ipossiemia giustificata da un alterato rapporto tra ventilazione e perfusione e da *shunt* intrapolmonare².

Il sospetto diagnostico di PAP viene posto in base al quadro clinico e radiologico descritto e nel 75% dei casi la diagnosi di certezza viene posta in seguito all'esecuzione del lavaggio bronchioloalveolare (BAL). Il lavaggio presenta caratteristiche macroscopiche di opacità e lattescenza. L'esame citologico su BAL evidenzia macrofagi alveolari anormali, morfologicamente di dimensioni aumentate (*'foamy' macrophages*), contenenti abbondante materiale schiumoso, PAS+; quadro spesso associato ad un aumentato numero di linfociti¹². Il liquido è inoltre ricco di materiale proteico eosinofilo, granulare, privo di cellularità, patognomonico di PAP. La presenza nel BAL di corpi lamellari, visibili al microscopio elettronico, avvalorano l'ipotesi diagnostica.

A tutt'oggi, il *gold standard* per la diagnosi di PAP è la biopsia polmonare chirurgica a cielo aperto che non sempre risulta indispensabile e può dare dei risultati falsi negativi, legati ad errore di campionamento. Al microscopio ottico è possibile apprezzare come l'architettura del parenchima polmonare è conservata, fatta eccezione nei casi in cui al quadro di PAP si associa una sovrainfezione. Le pareti dei bronchioli terminali e degli alveoli sono di solito normali, in alcuni

casi ispessiti da infiltrati linfocitari, più raramente accompagnati ad un quadro di fibrosi. Gli alveoli inoltre sono riempiti di materiale granulare eosinofilo PAS+, all'interno del quale è possibile riconoscere macrofagi alveolari intatti o degenerati. La preparazione immunoistochimica, infine, è caratterizzata da un importante accumulo di proteine del surfattante ³.

Il decorso clinico della PAP può manifestarsi con tre quadri evolutivi: 1) stabilità clinica ma sintomi persistenti; 2) deterioramento progressivo; 3) miglioramento spontaneo ¹⁻³. Dall'analisi retrospettiva della più ampia casistica disponibile di pazienti con PAP, un significativo e spontaneo miglioramento clinico è stato riscontrato in circa il 10% dei soggetti ². In una minoranza di pazienti si è sviluppata come complicanza tardiva la fibrosi polmonare ².

Le percentuali di sopravvivenza a cinque e dieci anni risultavano rispettivamente del 75% e 68%. Nella stessa casistica circa il 70% dei pazienti era deceduto per insufficienza respiratoria secondaria alla proteinosi alveolare, mentre nel 20% dei pazienti la causa del decesso era riconducibile ad una infezione non controllata. I pazienti affetti da PAP hanno un rischio aumentato di infezioni secondarie, tuttavia frequentemente i microrganismi patogeni più comunemente causa di infezioni respiratorie non risultano gli agenti causali. I patogeni opportunisti, spesso *Nocardia* ma occasionalmente *Aspergillus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus*, sono stati riportati nel 13% dei pazienti affetti da PAP e, in alcuni casi, è stata documentata la disseminazione sistemica dell'infezione ^{2,3}.

L'attuale terapia per le forme congenite di PAP è solo di supporto, sebbene siano stati segnalati buoni risultati con il trapianto polmonare ¹³. La terapia per le forme secondarie di PAP è rivolta alla condizione sottostante; ad esempio nei processi emolinfoproliferativi il successo terapeutico ottenuto con il trattamento chemioterapico o con il trapianto

di midollo si associa alla risoluzione delle alterazioni polmonari ¹⁴.

Sin dagli anni '60 le forme acquisite di PAP sono state trattate con successo mediante il lavaggio polmonare totale, questa procedura pur essendo invasiva e prevedendo l'anestesia generale con tubo endotracheale a doppio lume, resta a tutt'oggi la terapia standard ¹⁵. Non sono disponibili in letteratura studi prospettici o randomizzati che abbiano valutato l'efficacia del lavaggio polmonare totale, tuttavia con tale procedura, dall'analisi degli studi retrospettivi, si evince un significativo miglioramento clinico, funzionale respiratorio (incremento della pressione arteriosa dell'O₂, dei volumi e flussi polmonari) e radiografico. Anche le percentuali di sopravvivenza sono risultate maggiori nei pazienti trattati rispetto a quelli non sottoposti al lavaggio polmonare totale. La durata del beneficio clinico dopo lavaggio polmonare totale ha una mediana di 15 mesi ². Un ulteriore ed interessante aspetto terapeutico è rappresentato dal miglioramento dell'attività di fagocitosi e di migrazione dei macrofagi alveolari dopo lavaggio polmonare totale; tale effetto potrebbe essere conseguente alla rimozione degli anticorpi anti-GM-CSF, presenti a livello alveolare nei pazienti con PAP acquisita ¹⁶. Nell'ultimo decennio diversi studi clinici hanno valutato l'efficacia terapeutica della somministrazione sottocutanea o per via aerosolica del GM-CSF nei pazienti con PAP acquisita. Dopo 12-16 settimane di terapia con GM-CSF (5-9 µg/kg/die) si è ottenuto il miglioramento clinico, funzionale e radiografico nel 50-70% dei pazienti; in alcuni casi la risposta al trattamento si è verificata dopo incremento della dose giornaliera a 20 µg/kg/die ¹⁷⁻²⁶. Nei pazienti con risposta clinica al trattamento con GM-CSF si è osservata la riduzione dei livelli polmonari di anticorpi anti-GM-CSF; questo potrebbe suggerire un effetto desensibilizzante ottenuto con la somministrazione del fattore di crescita ematopoietico.

Bibliografia

- ¹ Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. *Pulmonary alveolar proteinosis*. N Engl J Med 1958;258:1123-42.
- ² Seymour JF, Presneill JJ. *Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years*. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:215-35.
- ³ Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. *Pulmonary alveolar proteinosis*. N Engl J Med 2003;349:2527-39.
- ⁴ Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, et al. *Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology*. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:5592-6.
- ⁵ Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, et al. *Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis*. Science 1994;264:713-6.
- ⁶ Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, et al. *Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis*. N Engl J Med 1996;335:1924-5.
- ⁷ Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, et al. *Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*. J Exp Med 1999;190:875-80.
- ⁸ Bonfield TL, Russell D, Burgess S, et al. *Autoantibodies against granulocyte macrophage colony-stimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis*. Am J Respir Cell Mol Biol 2002;27:481-6.
- ⁹ Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, et al. *GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis*. N Engl J Med 2007;356:567-79.
- ¹⁰ Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, et al. *Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation*. Radiology 1993;189:693-8.
- ¹¹ Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, et al. *Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:524-31.
- ¹² Schoch OD, Schanz U, Koller M, et al. *BAL findings in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with GM-CSF*. Thorax 2002;57:277-80.
- ¹³ Hamvas A, Noguee LM, Mallory GB Jr, et al. *Lung transplantation for treatment of infants with surfactant protein B deficiency*. J Pediatr 1997;130:231-9.
- ¹⁴ Ladeb S, Fleury-Feith J, Escudier E, et al. *Secondary alveolar proteinosis in cancer patients*. Support Care Cancer 1996;55:274-8.
- ¹⁵ Morgan C. *The benefits of whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis*. Eur Respir J 2004;23:503-5.
- ¹⁶ Hoffman RM, Uber JH, Roger RM. *Improvement in alveolar macrophage migration after therapeutic whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis*. Am Rev Respir Dis 1989;139:1030-2.
- ¹⁷ Thomassen MJ, Yi T, Raychaudhuri B, et al. *Pulmonary alveolar proteinosis is a disease of decreased availability of GM-CSF rather than an intrinsic cellular defect*. Clin Immunol 2000;95:85-92.
- ¹⁸ Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, et al. *Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1143-8.
- ¹⁹ Barraclough RM, Gillies AJ. *Pulmonary alveolar proteinosis: a complete response to GM-CSF therapy*. Thorax 2001;56:664-5.
- ²⁰ Bonfield TL, Kavuru MS, Thomassen MJ. *Anti-GM-CSF titer predicts response to GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis*. Clin Immunol 2002;105:342-50.
- ²¹ Bonfield TL, Raychaudhuri B, Malur A, et al. *PU.1 regulation of human alveolar macrophage differentiation requires granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2003;285:L1132-L1136.
- ²² Tazawa R, Hamano E, Arai T, et al. *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis*. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1142-9.
- ²³ Reed JA, Ikegami M, Cianciolo ER, et al. *Aerosolized GM-CSF ameliorates pulmonary alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice*. Am J Physiol 1999;276:L556-L563.
- ²⁴ Seymour JF, Begley CG, Dirksen U, et al. *Attenuated hematopoietic response to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*

in patients with acquired pulmonary alveolar proteinosis. Blood 1998;92:2657-67.

- ²⁵ Seymour JF, Doyle IR, Nakata K, et al. *Relationship of anti-GM-CSF antibody concentration, surfactant protein A and B levels, and serum LDH to pulmonary parameters and response to GM-CSF therapy in patients with idiopathic alveolar proteinosis.* Thorax 2003;58:252-25.
- ²⁶ Wylam ME, Ten R, Prakash UBS, et al. *Aerosol granulocyte-macrophage colony stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis.* Eur Respir J 2006;27:585-93.

Artrite reumatoide

Flavio Allegri

Il fumo è il maggior fattore di rischio ambientale conosciuto correlato all'insorgenza di artrite reumatoide (AR). I meccanismi in gioco in questo processo costituiscono tuttora uno dei più affascinanti modelli sperimentali di interazione tra genoma, sistema immunitario e fattori ambientali.

L'interazione tra genotipo e fattori ambientali determinerebbe la comparsa di un autoantigene e la successiva attivazione del sistema immunitario che, attraverso una serie di eventi coinvolgenti sia l'immunità umorale che quella cellulare, porterebbe allo sviluppo di un processo infiammatorio acuto ed al suo successivo automantenimento nonché alla cronicizzazione della malattia.

L'identificazione dell'esposizione a fumo di sigaretta¹ e della presenza del gene HLA-DRB1-SE² come fattori di rischio per l'AR risale al 1987, ma una migliore comprensione del ruolo dei differenti fattori in gioco richiede di ripercorrere le principali tappe che hanno permesso di giungere a tali conclusioni e quelle che successivamente hanno condotto alle attuali conoscenze.

Il primo studio con il quale sono stati evidenziati nel siero di pazienti affetti da AR anticorpi diretti contro granuli cheratoialini

perinucleari in cellule epiteliali della mucosa della bocca umana (anticorpi anti-fattore nucleare: APF) risale al 1964³.

Circa 15 anni dopo venivano evidenziati nel siero di pazienti con AR incubato con epitelio di esofago di ratto gli anticorpi anti-cheratina (AKA)⁴.

Successive evidenze sperimentali identificano nella profilaggrina il bersaglio comune degli anticorpi presenti nei sieri APF/AKA positivi⁵. La profilaggrina è una proteina contenuta nei granuli cheratoialini dello strato corneo dell'epidermide che viene scissa proteoliticamente in subunità di filaggrina durante gli ultimi stadi della differenziazione cellulare⁶. In questa fase circa il 20% dei residui di arginina sono convertiti in citrullina mediante l'enzima peptidil-arginin-deamminasi (PAD). Infatti non è la filaggrina in quanto tale, ma sono i numerosi residui citrullinati della molecola ad indurre una specifica risposta anticorpale. La modificazione post-traslazionale non è specifica della filaggrina così che altre proteine citrullinate come la fibrina e la vimentina, entrambe presenti sulla sinovia⁷, possono rappresentare il bersaglio degli anticorpi antifilaggrina (AKA e APF) e più specificamente degli anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato (anti-CCP).

L'mRNA per la PAD nei granulociti che infiltrano la sinovia viene peraltro trascritto solo in condizioni di flogosi, determinando in tali aeree la citrullinazione di frammenti fibrinolitici e di diverse altre proteine⁸. D'altro canto numerose proteine citoplasmatiche o nucleari tra cui la stessa vimentina⁹, vanno incontro durante l'apoptosi ad analoghi processi di citrullinazione dei residui arginini.

La modificazione post-trascrizionale dei residui di arginina in citrullina delle proteine nelle cellule apoptotiche della membrana sinoviale potrebbe dunque innescare una specifica risposta anticorpale nei confronti dei frammenti proteici citrullinati, efficacemente rivelabile utilizzando come antigene il peptide ciclico citrullinato.

L'anticorpo anti-CCP presenta una elevata specificità per l'AR (superiore al 90%), risulta positivo in circa il 75% dei pazienti con AR di lunga durata e nel 50-60% di quelli con AR in fase iniziale¹⁰ e, accanto al fattore reumatoide (FR), possiede un elevato valore predittivo nelle forme di artrite giovanile persistenti e con andamento erosivo¹¹.

In Europa la malattia sembra essere più frequente tra le popolazioni anglosassoni rispetto a quelle del bacino del Mediterraneo. Questa più bassa prevalenza sarebbe giustificata proprio dalla ridotta distribuzione degli antigeni HLA-DR4 e HLA-DR1¹².

Più di 25 anni or sono^{13,14} è stata infatti dimostrata la presenza di HLA-DR4/Dw4 in circa il 70% dei pazienti di razza bianca affetti da AR con un rischio relativo di 3,5. Successivamente è stato osservato come solo alcuni tipi di molecole HLA-DR fossero associate all'AR individuando una specifica sequenza sulla catena beta-1 dell'HLA-DR in posizione 70-74 chiamata shared epitope (SE) (15-16). Più del 95% dei pazienti che possiedono una delle molecole HLA-DR associate all'AR contengono questa sequenza condivisa¹⁷; l'SE potrebbe funzionare come sito di legame per peptici artritogenici, ovvero per autoantigeni che mimano un antigene esogeno o rappresentare esso stesso un autoantigene in grado di innescare una risposta T cellulare.

Una delle analisi più ampie e complete dell'interazione tra HLA-DR-SE e fumo di sigaretta è lo studio caso-controllo del 2004 condotto da Padyukov et al.¹⁸ che ha coinvolto 858 casi di AR e 1048 controlli, suddivisi in base all'abitudine al fumo, al genotipo HLA-DRB1 e alla sieropositività per il FR. Il RR di AR con FR positivo era 2,8 nei non fumatori con genotipo SE; 2,4 nei fumatori senza SE e 7,5 nei fumatori con SE. I fumatori con doppio gene SE e FR positivo presentavano infine un RR di AR di 15,7.

È stata così definitivamente confermata l'ipotesi che il rischio associato con uno dei

classici fattori di rischio genetici per una patologia autoimmune è fortemente influenzato dalla presenza di un fattore ambientale come il fumo di sigaretta. Quest'ultimo potrebbe agire con differenti modalità:

1. causare una modificazione degli autoantigeni portatori delle strutture SE normalmente riconosciuti dai T linfociti quando associate al complesso maggiore di istocompatibilità MCH di Classe II¹⁹;
2. innescare il processo di citrullinazione degli antigeni;
3. liberare neoantigeni che si legano allo SE associato a molecole del MCH di classe II con conseguente attivazione dei linfociti T;
4. alcune sostanze contenute nel fumo (come i prodotti della combustione) potrebbero agire da adiuvanti ed in tal modo attivare il sistema immunitario in modo simile a quanto osservato in modelli animali^{20,21}.

Non deve essere trascurato inoltre il fatto che il meccanismo patologico dipendente dall'interazione fumo-genotipo SE venga osservato esclusivamente nei pazienti FR sieropositivi e non nei soggetti FR sieronegativi.

Due anni prima Matthey et al.²² avevano già dimostrato in 371 pazienti affetti da AR che i fumatori presentavano una maggiore FR sieropositività rispetto ai non fumatori ($p < 0,0001$) e che tale associazione era evidente anche nei soggetti SE ma solo con cariotipo DRB1*0401: il dato veniva correlato alla differenza tra DRB1*0401 e gli altri alleli SE che riguarderebbe l'aminoacido in posizione 71 della regione variabile della molecola HLA-DR. Infatti l'HLA-DRB1*0401, che correla con l'aumentata produzione di FR, presenta una molecola di lisina in questa posizione, mentre DRB1*0404 e 0101 una molecola di arginina. La differente sequenza aminoacidica può determinare modificazioni nell'affinità di legame con l'antigene e la conseguente attivazione dei linfociti T con aumento della produzione di FR da parte dei linfociti B²³.

A commento del già citato e successivo studio di Padyukov gli stessi Autori ipotizzavano che l'associazione tra fumo e produzione di FR²⁴ poteva essere a sua volta influenzata da un polimorfismo del gene glutatione-S-transferasi 1 (GSTM1)²⁵. Il GSTs presiede non a caso alla sintesi di una famiglia di enzimi che giocano un importante ruolo nella detossificazione di sostanze ossidanti derivanti dall'esposizione al fumo (*reactive oxygen species* – ROS). Nel medesimo studio veniva infatti osservata una elevata produzione di FR solo nelle donne fumatrici in cui la glutatione-S-transferasi risultava assente²².

Pertanto la mancata espressione del gene GSTM1 potrebbe rappresentare un ulteriore effetto additivo, assieme all'esposizione al fumo e al gene HLA-DRB1*0401, per la produzione di FR.

Klareskog nel 2006²⁶ ha raccolto tutte queste indicazioni ponendo definitivamente le basi per un nuovo modello eziologico dell'AR.

Attraverso un ampio studio caso-controllo è stata infatti evidenziata una chiara relazione dose-dipendente tra esposizione a fumo e presenza di elevati anticorpi anti-CCP nel siero di pazienti con AR, con il riscontro di cellule positive per anticorpi anti-CCP nel BAL (fino al 13,75%) che risultavano invece assenti nei pazienti non fumatori.

Il ruolo degli anticorpi anti-CCP a livello polmonare è sconosciuto ma suggerisce che oltre alle articolazioni, un'altra fonte antigenica per la produzione di anticorpi anti-CCP sia proprio il polmone.

Dal punto di vista clinico il fumo di sigaretta può influenzare sfavorevolmente la severità dell'AR in maniera dose-dipendente²⁷ e favorire l'insorgenza di manifestazioni extraarticolari (ExAR) in modo apparentemente indipendente dalla sieropositività per il FR²⁸. Un prolungato incremento del rischio di malattia permane inoltre anche dopo la cessazione dell'esposizione²⁹.

La maggioranza delle patologie polmonari in-

sorge entro i primi 5 anni dalla diagnosi e può manifestarsi nel 10-20 % dei pazienti. Solo un terzo dei soggetti segnala sintomi respiratori significativi ma 2/3 o più può presentare significative alterazioni radiografiche all'HRCT^{30,31} e nel 20% circa dei casi un quadro di fibrosi polmonare. In studi retrospettivi una pneumopatia interstiziale (ILD) con manifestazioni cliniche è stata descritta nel 7% dei soggetti²⁸. Studi autoptici descrivono però una prevalenza del 35%³². Attraverso l'utilizzo di HRCT, la tecnica attualmente più sensibile per la diagnosi di AR-ILD^{30,33} sembra evidenziarsi una più elevata prevalenza. Il fumo di sigaretta è stato anche in questo caso associato, indipendentemente dal genotipo dei pazienti affetti da AR, con lo sviluppo di alterazioni radiologiche e fisiopatologiche a livello toracico e con un incremento del rischio di patologia interstiziale^{29,30}. Tuttavia studi più recenti non hanno confermato questa associazione^{33,34} e lo sviluppo di ILD nei pazienti con AR sembrerebbe non richiede in modo inequivocabile una esposizione al fumo. Peraltro un alto titolo di FR è stato associato con la presenza di AR-ILD³⁵ ed una riduzione della DLCO.

Nel 2002 Lindsey ha pubblicato uno studio limitato a donne di razza bianca dello Iowa, i cui risultati suggeriscono che la cessazione o diminuzione dell'esposizione al fumo di sigaretta può ridurre il rischio di AR nelle donne in post-menopausa³⁶. Il fumo determinerebbe infatti un incremento circa doppio del rischio di AR nelle donne in menopausa che è stato attribuito agli effetti antiestrogenici, modesti ma ben documentati, del fumo di sigaretta³⁷⁻⁴³.

Peraltro altri dati confermerebbero che la durata e non l'intensità dell'esposizione a fumo di sigaretta sia associata con l'aumento del rischio di AR nella donna⁴⁴.

Un ultimo dato meritevole di menzione a conclusione di questo capitolo è il confronto tra genotipo HLA-C e abitudine al fumo che sembrerebbe correlato all'insorgenza di vasculite. Uno studio caso-controllo del 2006⁴⁵

ha infatti evidenziato una distribuzione dell'allele HLA-C significativamente differente nei pazienti con AR associata a vasculite, rispetto ai pazienti senza manifestazioni extraarticolari ($p = 0,014$). Questo dato può essere conseguente alla associazione positiva dell'allele HLA-C3 con i pazienti affetti da vasculite ($p = 0,001$) e un decremento della frequenza dell'allele HLA-C7 nei medesimi pazienti ($p = 0,018$).

Il fumo di sigaretta risulta essere in questo caso un fattore indipendente per l'insorgenza di vasculite ($p = 0.001$).

Bibliografia

- 1 Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. *Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis*. *Contraception* 1987;35:457-64.
- 2 Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. *The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
- 3 Nienhuis RLF, Mandema EA. *A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis. The antiperinuclear factor*. *Ann Rheum Dis* 1964;23:302-5.
- 4 Young BJJ, Mallya RK, Leslie RDG, et al. *Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis*. *Br Med J* 1979;2:97-9.
- 5 Sebbag M, Simon M, Vincent C, et al. *The antiperinuclear factor and the so called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies*. *J Clin Invest* 1995;95:2672-9.
- 6 Dale BA, Resing KA, Haydock PV. *Fillaggrins*. In: Goldman RD, Steinert PM, eds. *Cellular and molecular biology of intermediate filaments*. New York/London: Plenum Publishing Corporation 1992, pp. 393-412.
- 7 Schellekens GA, De Jong BAW, Van de Hoogen FHJ, et al. *Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies*. *J Clin Invest* 1998;101:273-7.
- 8 Vossenaar ER, Nienhuis S, Helsen MMA, et al. *Citrullination of synovial proteins in murine models of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum* 2003;48:2489-500.
- 9 Asaga H, Yamada M, Senshu T. *Selective demination of vimentin in calcium ionophore-induced apoptosis of mouse peritoneal macrophages*. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;243:641-6.
- 10 Schellekens GA, Visser H. *The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinate peptide*. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63.
- 11 Visser H, Le Cessie S, Vos K, et al. *How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis*. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65.
- 12 Thompson W, Harrison B, Ollier B, et al. *Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: result from a large, population-based study*. *Arthritis Rheum* 1999;42:757-62.
- 13 Stastny P. *Mixed lymphocyte cultures in RA*. *J Clin Invest* 1976;57:1148-57.
- 14 Stastny P. *Association of the B-cell alloantigen DRw4 with RA*. *N Engl J Med* 1978;298:869-71.
- 15 Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. *The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to RA*. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
- 16 Ollier W, Thomson W. *Population genetics of RA*. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:741-59.
- 17 Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, et al. *The influence of HLA-DRβ1 genes on disease severity in RA*. *Ann Intern Med* 1992;117:801-6.
- 18 Padyukov L, Silva C, Stolt P, et al. *A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum* 2004;50:3085-92.
- 19 Klareskog L, McDevitt H. *Rheumatoid arthritis and its animal models: the role of TNF-γ and the possible absence of specific immune reactions*. *Curr Opin Immunol* 1999;11:657-62.
- 20 Lorentzen JC, Glaser A, Jacobsson L, et al. *Identification of rat susceptibility loci for adjuvant-oil-induced arthritis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:6383-7.
- 21 Wilder RL, Griffiths MM, Remmers EF, et al. *Localization in rats of genetic loci regulating*

- susceptibility to experimental erosive arthritis and related autoimmune diseases. *Transplant Proc* 1999;31:1585-8.
- 22 Matthey DL, Dawes PT, Clarke S, et al. *Relationship among the HLA-DRB1 shared epitope, smoking, and rheumatoid factor production in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum* 2002;47:403-7.
 - 23 Weyand CM, Goronzy JJ. *Correlation between HLA-DR sequence polymorphism and rheumatoid factor production*. *Ann NY Acad Sci* 1997;815:353-6.
 - 24 Matthey DL, Nixon NB, Hutchinson DG. *Rheumatoid factor and HLA-DRB1*0401, but not cigarette smoking, are independently associated with antibodies to cyclic citrullinated peptides in rheumatoid arthritis*. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44 (Suppl 1):100.
 - 25 Matthey DL, Hutchinson D, Dawes PT, et al. *Smoking and disease severity in rheumatoid arthritis: association with polymorphism at the glutathione S-transferase M1 locus*. *Arthritis Rheum* 2002;46:640-6.
 - 26 Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. *A new model for an etiology of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46.
 - 27 Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, et al. *Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity*. *Ann Rheum Dis* 1997;56:463-9.
 - 28 Tureson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. *Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years*. *Ann Rheum Dis* 2003;62:722-7.
 - 29 Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, et al. *Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women*. *Am J Med* 2006;119:503.
 - 30 Zrour SH, Touzi M, Bejia I, et al. *Correlations between high-resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis: prospective study in 75 patients*. *Joint Bone Spine* 2005;72:41-7.
 - 31 Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, et al. *Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis*. *Rheumatol Int* 2005;25:429-35.
 - 32 Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, et al. *Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol* 1994;21:33-6.
 - 33 Biederer J, Schnabel A, Muhle C, et al. *Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis*. *Eur Radiol* 2004;14:272-80.
 - 34 McDonagh J, Greaves M, Wright AR, et al. *High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease*. *Br J Rheumatol* 1994;33:118-22.
 - 35 Sakaida H. *IgG rheumatoid factor in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease [Japanese]*. *Ryumachi* 1995;35:671-7.
 - 36 Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, et al. *Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women results from the Iowa Women's Health Study*. *Am J Med* 2002;112:465-71.
 - 37 Baron JA, La Vecchia C, Levi F. *The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women*. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:502-14.
 - 38 Weiss NS. *Cigarette smoking and the incidence of endometrial cancer*. In: Wald N, Baron J, eds. *Smoking and Hormone-Related Diseases*. New York: Oxford University Press 1990, pp. 145-153.
 - 39 Baron JA, Farahmand BY, Weiderpass E, et al. *Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of hip fracture in women*. *Arch Intern Med* 2001;161:983-8.
 - 40 Michnovicz JJ, Hershscope RJ, Naganuma H, et al. *Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogen effect of cigarette smoking*. *N Engl J Med* 1986;315:1305-9.
 - 41 Daniel M, Martin AD, Faiman C. *Sex hormones and adipose tissue distribution in premenopausal cigarette smokers*. *Int J Obes Related Metabolic Disord* 1992;16:245-54.
 - 42 Cassidenti DL, Pike MC, Vijod AG, et al. *A re-evaluation of estrogen status in postmenopausal women who smoke*. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1444-8.
 - 43 Key TJA, Pike MC, Brown JB, et al. *Cigarette smoking and urinary oestrogen excretion in pre-menopausal and post-menopausal women*. *Br J Cancer* 1996;74:1313-6.
 - 44 Karlson EW, Min Lee, Cook R, et al. *A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals*. *Arthritis Rheumatism* 1999;42:910-7.

IL TRATTAMENTO DEL TABAGISMO

Rosastella Principe

3^a U.O. di Pneumologia, Ambulatorio di Prevenzione-Terapia Tabagismo, A.O. S. Camillo-Forlanini, Roma

Il binomio prevenzione-terapia fa parte indissolubile del trattamento del tabagismo al fine di creare la cultura del “non fumo” e alla luce delle recenti acquisizioni scientifiche che, negli ultimi anni, anche in Italia hanno permesso di realizzare un intervento terapeutico basato sulla *evidence based medicine*.

Un insieme di iniziative si sono dimostrate utili per il controllo del fumo di tabacco con lo scopo di:

1. impedire o ridurre l’iniziazione al fumo degli adolescenti;
2. far nascere nei fumatori attivi la motivazione a smettere;
3. mantenere nei fumatori che sono riusciti a smettere l’astinenza raggiunta.

Gli interventi efficaci nel ridurre il numero di fumatori sono numerosi: a) programmi di intervento a livello scolastico; b) campagne sui mass media; c) interventi a livello di comunità: incremento del prezzo del tabacco e contrasto al contrabbando, istituzione del divieto di fumo in tutti i locali pubblici, restrizione della vendita di tabacco a certe fasce di età, istituzione di Centri per la terapia del tabagismo¹.

Certamente lo pneumologo è coinvolto in prima linea, poiché molte malattie respiratorie fumo-correlate possono essere prevenute e il loro decorso può essere modificato dal trattamento del tabagismo.

Terapia del tabagismo

La dipendenza da fumo di tabacco è riconosciuta dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (ICD10) una “malattia” come pure dall’Associazione Americana di Psichiatria²; rappresenta la principale causa evitabile di morbosità e morte: è quindi un problema di sanità pubblica. Una gran parte del tempo del medico è assorbita dalla cura di pazienti con patologie indotte dal fumo e la cessazione rappresenta la strategia più efficace per ridurre la mortalità associata a queste malattie^{3,4}. Esistono prove della possibilità di smettere di fumare senza alcun intervento⁵ con percentuale di successo inferiore al 2%, ma esistono anche prove che diverse tipologie di interventi farmacologici, di supporto psicologico o combinate incrementano il numero dei successi⁶. Sono disponibili evidenze sulla efficacia di questi interventi per la terapia del tabagismo derivanti da studi controllati randomizzati (RCT) e da revisioni sistematiche in letteratura^{7,8}. I tassi di cessazione stimati nei trial controllati randomizzati variano in generale, tra il 15% e il 35% a un anno di follow-up. Il medico deve quindi prescrivere tale terapia o inviare il fumatore verso centri specializzati per la terapia del tabagismo, poiché tale negligenza può avere una relazione causale nel danno di future malattie.

L'intervento medico della terapia antifumo non può prescindere da una valutazione clinico-funzionale, che spesso lo stesso paziente desidera al fine di conoscere il proprio stato di salute riguardo i diversi danni da fumo.

La misurazione del monossido di carbonio esalato (exhCO) ⁹ o la carbossiemoglobina (COHb) e il test di Fagerström (Tab. I) ¹⁰ per misurare la dipendenza alla nicotina sono sicuramente utili per un corretto inquadramento dello stato di fumatore. Ma l'intervento per promuovere la cessazione può essere una occasione importante per valutare la eventuale presenza di malattie fumo-correlate respiratorie ed altre tramite la esecuzione di indagini appropriate, quali spirometria con prova farmacodinamica e diffusione al CO, saturimetria, radiografia del Torace e altre a giudizio medico.

L'analizzatore exhCO è un apparecchio piccolo e maneggevole (si fa eseguire al paziente una apnea di 10 sec prima di espirare nello

strumento), che permette, attraverso una tabella di conversione, di misurare la percentuale di monossido di carbonio in eccesso nel fumatore legato all'emoglobina; lo stesso valore si può ottenere rilevando la carbossiemoglobina (COHB) con l'emogasanalisi. Tale valore deve essere misurato all'inizio e durante la terapia nonché ai follow-up di controllo dopo la cessazione, perchè permette di visualizzare subito il decremento di tale valore durante la riduzione e alla cessazione, esercitando nel paziente uno stimolo positivo nel proseguo della terapia e rafforzando la motivazione. Il test di Fagerström (Tab. I) oltre a darci il grado di dipendenza alla nicotina ci permette anche di indirizzare meglio la terapia farmacologica.

Altro dato da tenere sotto controllo è il peso corporeo. Va previsto un incremento ponderale inevitabile di 4-5 Kg ¹¹, dovuti per 1/3 al venir meno degli effetti metabolici del "consumo energetico" della nicotina e per

Tabella I. Test di Fagerström per la dipendenza dalla nicotina (FTND).

		Punti
1. Quanto tempo dopo il risveglio accende la prima sigaretta?	Entro 5 min.	3
	6-30 min.	2
	31-60 min.	1
	Dopo 60 min.	0
2. Trova difficile astenersi dal fumare in luoghi dove è vietato?	Sì	1
	No	0
3. Quale tra tutte le sigarette che fuma in un giorno trova più gratificante?	La prima del mattino	1
	Qualsiasi altra	0
4. Quante sigarette fuma in una giornata?	0-10	0
	11-20	1
	21-30	2
	> 31	3
5. Fuma con maggiore frequenza nelle prime ore dopo il risveglio che nel resto della giornata?	Sì	1
	No	0
6. Fuma anche se è tanto malato da dover rimanere a letto tutto il giorno?	Sì	1
	No	0

Interpretazione del Test. Grado di dipendenza: da 0 a 2 **molto basso**; da 3 a 4 **basso**; da 5 a 6 **medio**; da 7 a 8 **alto**; da 9 a 10 **molto alto**

i 2/3 ad un incremento di calorie introdotte; quindi vanno anticipati semplici consigli dietetici, che oltre a ridurre l'aumento ponderale potranno essere utili per un apporto di sostanze alimentari antiossidanti. Una dieta può essere prescritta non prima di 2-3 mesi dalla cessazione.

Premesso che tutti i fumatori debbono essere trattati per smettere di fumare, esistono differenti livelli di intensità di trattamento. Per il fumatore “senza malattia conclamata” l'intervento minimo di **I livello** (5A) è spesso efficace e può essere attuato dal medico di medicina generale o anche da altre figure non mediche quale infermiere, farmacista; per il fumatore già affetto da patologia fumo correlata vi è necessità di assistenza intensa specialistica: ambulatorio di **II livello**.

Qui verranno analizzati l'intervento minimo, la terapia cognitivo- comportamentale e quella farmacologica, in quanto l'efficacia di altre metodiche non è supportata in letteratura da evidenza scientifica sufficiente.

L'**intervento minimo** è quello richiesto soprattutto al Medico di medicina generale, poiché anche il solo consiglio verbale “breve” (2-3 minuti) si è dimostrato efficace nel promuovere la motivazione del fumatore a smettere e nell'aumentare la percentuale di coloro che smettono definitivamente¹². Comunque si tratta di un intervento standardizzato¹³ (le 5A dei paesi anglosassoni: *Ask, Advice, Assess, Assist, Arrange*).

1. *Chiedere*: identificare sistematicamente tutti i fumatori a ogni visita.
2. *Raccomandare* a tutti i pazienti di smettere in modo chiaro.
3. *Identificare* tutti i fumatori motivati a tentare di smettere, chiedere a tutti i fumatori se desiderano fare un tentativo per smettere.
4. *Assistere*: aiutare il fumatore con un piano per smettere, stabilire una data di cessazione, dare consigli alimentari, informare famigliari e amici del tentativo in atto, prescrivere la terapia farmacolo-

gica, fornire materiale stampato sull'argomento.

5. *Pianificare*: prevedere contatti futuri di rinforzo alla motivazione e per il follow-up.

Se questo non è sufficiente, dovrà seguire la proposta di un centro antifumo soprattutto se il paziente è già affetto da una malattia fumo correlata.

Ad ogni paziente motivato a smettere dovrebbe essere offerto un supporto di tipo motivazionale ed una terapia farmacologica. Da un punto di vista psicologico è necessario indagare sul livello motivazionale¹⁴ e sulla fase del percorso di cambiamento¹⁵ in cui il fumatore si trova. È utile comprendere quanto la decisione di smettere sia auto-centrata oppure determinata da fattori esterni, che risorse il paziente possiede sul piano della consapevolezza dei meccanismi che lo spingono a fumare, nonché quali strategie può adottare. Si può valutare attraverso strumenti psicometrici la sua *self-efficacy* e il livello di frattura interiore con test specifici, come il MAC/T, l'ansia di stato e di tratto con STAI Y1 e Y2, la Qualità di Vita con l'SF-36. In alcune situazioni può risultare utile escludere disturbi della personalità, dipendenze da sostanze stupefacenti, alcolismo, disturbi del comportamento alimentare, disturbi psichiatrici (ansia e depressione in particolare).

La terapia cognitivo-comportamentale dovrebbe essere svolta da uno psicologo, ma lo pneumologo deve saper attuare egli stesso un intervento di supporto comportamentale relativo al tabagismo, conoscendo almeno gli stadi di cambiamento, che ogni fumatore attraversa prima di giungere alla cessazione dal fumo. Uno strumento di analisi della motivazione al cambiamento molto semplice è costituito dal cosiddetto modello trasteoretico di Prochaska e Di Clemente¹⁵ (Tab. II).

A seconda dello stadio di cambiamento nel quale si trova la persona si potranno trovare così le seguenti situazioni: non pronto a smettere, incerto, pronto a smettere.

Tabella II. Stati di cambiamento e interventi.

Stati di cambiamento	Tipi di intervento secondo Prochaska e Di Clemente
Precontemplazione (non è consapevole della necessità di smettere)	Mantenere un buon rapporto col paziente. Sottolineare i vantaggi del non fumare. Non proporre terapie specifiche. Non farsi coinvolgere in discussioni
Contemplazione (riflette sulla possibilità di smettere, ma non riesce a pensare concretamente al distacco)	Evocare le ragioni per cambiare ed i rischi che si corrono se non si cambia. Aumentare l'autostima dell'utente per cambiare l'attuale comportamento
Determinazione (la persona si sente più decisa a smettere)	Aiutare l'utente a definire la migliore strada da prendere per trovare il modo di cambiare
Azione (si confronta con l'abbandono dalle sigarette)	Aiutare l'utente a compiere il primo distacco
Mantenimento (mantenere il risultato)	Identificare ed utilizzare strategie che impediscano la ricaduta
Ricaduta (ricomincia a fumare)	Calcolarla come una fase possibile durante il percorso di cambiamento, utile come esperienza per conoscere la circostanza a rischio da prevenire nel prossimo tentativo

Fumatori in stadi diversi richiedono approcci diversi; di ciò si dovrà tener conto in ogni intervento e durante tutto il trattamento in quanto sono possibili veloci cambiamenti di stadio. Quindi, se si decide di proseguire, bisognerà creare nell'utente la consapevolezza del suo comportamento e delle sue abitudini a fumare. Per fare ciò si può proporre il "diario del fumatore" che dovrà essere compilato a partire dal giorno del primo contatto (Fig. 1).

Il diario fa sì che il fumatore possa riconoscere le proprie abitudini e le situazioni che lo spingono a fumare e possa prendere in considerazioni alternative da escogitare in tali situazioni¹⁶. Il fumo è un comportamento che non richiede un'attività decisionale continua; con la consapevolezza dell'individuo si può interrompere questa serie di gesti automatici. L'autosservazione spezza dunque l'automatismo¹⁷ e alla fine resteranno solo le sigarette veramente importanti.

In accordo con il paziente, va fissata una data di cessazione. In linea di massima il paziente che ha iniziato la disassuefazione ha bisogno di frequenti contatti "di rinforzo" alla motivazione. Spesso il risultato del tentativo di smettere è la ricaduta ma si dovrà in questo caso facilitare subito il rientro, riavviando i vari stadi di cambiamento fino all'azione, superando la demoralizzazione causata dalla ricaduta, sostenendo e confermando la capacità del paziente di smettere. Un fumatore impara molto dalle ricadute, soprattutto le situazioni a rischio (Tab. III) e le strategie (Tab. IV) che gli consentono di resistere al desiderio di fumare. Quindi al paziente va spiegato che le ricadute fanno parte del processo di apprendimento.

È importante ricordare al paziente la cosiddetta regola del tre; il bisogno impellente di fumare dura tre minuti, il giorno più critico da superare è il terzo, il desiderio di fumare stimolato dalla gestualità dura tre settimane. Vanno anche anticipati al paziente i sintomi

Giorno della settimana Data

N. del pacchetto del giorno

Sigaretta	Ora	Attività	Umore	Grado di ragione per fumata	Non fumata	Bisogno per cui fuma
1				1 2 3 4 5		
2				1 2 3 4 5		
3				1 2 3 4 5		
4				1 2 3 4 5		
5				1 2 3 4 5		
6				1 2 3 4 5		

Figura 1. *Diario del fumatore.*

Tabella III. *Situazioni a rischio.*

Stati d'animo negativi: rabbia, frustrazioni, depressione, noia
Conflitti interpersonali: familiari, lavorativi
Pressioni sociali, sia esercitate direttamente da un'altra persona, sia indirettamente, derivati dal fatto di trovarsi in una situazione con altri fumatori
Bere alcolici, caffè, pranzi, cene
Rilassarsi a casa nel dopo cena, TV, PC

Tabella IV. *Strategie.*

Ritardare l'accensione della sigaretta a un momento successivo
Involarsi (spostarsi in un altro luogo) per modificare la situazione-stimolo
Distrarsi pensando ad altro, impegnandosi in altre attività
Evitare le situazioni difficili senza sigaretta

di astinenza, ma nessuno di questi è pericoloso per la salute: depressione, tensione, irritabilità irrequietezza, intenso desiderio di

fumare, difficoltà di concentrazione, disturbi del sonno, sudorazione, aumento dell'appetito, problemi gastrointestinali, riduzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, instabilità emotiva. Si consiglierà qui la terapia farmacologica.

Il trattamento farmacologico nelle dipendenze da nicotina

1. Farmaci di prima scelta

Secondo le Linee Guida fino ad oggi disponibili e soprattutto nei pazienti respiratori^{13 27 28}, sono considerati farmaci di prima linea la terapia sostitutiva della nicotina (NRT) e il bupropione nato come farmaco antidepressivo, ma rivelatosi poi utile anche nella disassuefazione al fumo^{18 19}. Recentemente è stata introdotta in Italia la vareniclina. L'evidenza di efficacia è provata per la terapia sostitutiva con nicotina e per il bupropione, ma una recente metanalisi della *Cochrane Collaboration* evidenzia che anche la vareniclina è efficace per il trattamento del tabagismo, anche se la mole di studi fino ad oggi disponibile è inferiore^{30 31}.

Terapia sostitutiva nicotinic (NRT)

Percentuali maggiori di astinenza (fino al 35% ad un anno) si hanno con terapie combinate (supporto comportamentale + terapia farmacologica), ma la sola nicotina in confronto al placebo raddoppia le percentuali di astinenza¹⁸⁻²⁰.

Il presupposto teorico di questi farmaci è di rendere più tollerabili i sintomi dell'astinenza nel fumatore che smette e quindi evitare le ricadute. Il risultato del test di Fagerström che misura il grado di dipendenza da nicotina può essere di valido ausilio nella prescrizione terapeutica. Dalla conoscenza fisiologica della dipendenza si può risalire alla comprensione della crisi di astinenza, poiché l'effetto della nicotina sui recettori cerebrali colinergici-nicotinici determina la liberazione di acetilcolina, dopamina, noradrenalina in quantità dipendenti dall'esposizione¹⁸. Questa però con il tempo porta, come per le altre droghe quali cocaina, l'anfetamina, l'etanolo, ad una lenta desensibilizzazione e quindi sono necessari continui boli di nicotina per ottenere soprattutto un rinforzo positivo delle sensazioni piacevoli provocate dalla dopamina a livello del nucleo *accumbens* nel sistema mesolimbico. È bene però usare cautela nell'uso di NRT in particolari patologie in fase acuta quali: IMA, *angina pectoris* instabile grave, ictus acuto, ipertensione arteriosa, insufficienza epatica e/o renale, ulcere gastriche o duodenali, diabete, feocromocitoma, ipertiroidismo; poiché la nicotina causa il rilasciamento delle catecolamine dalle ghiandole surrenali. L'utilizzo in gravidanza deve essere attentamente valutato in base al rapporto rischio/beneficio. Comunque nessuna formulazione di NRT è in grado di determinare un "picco" positivo di rinforzo così rapido come quello che si ha fumando, dove in 10 secondi la nicotina supera la barriera ematoencefalica e si lega ai recettori, determinando immediatamente le sensazioni piacevoli note.

Differenti formulazioni di NRT

Cerotti a cessione transdermica di nicotina. Garantiscono un livello basale di nicotina, il cerotto si applica giornalmente appena svegli e si toglie, a seconda delle formulazioni, o alla sera prima di andare a letto o il mattino successivo. Nel prescrivere il dosaggio, il medico deve principalmente tener conto del numero di sigarette fumate, del loro contenuto nicotinic e del punteggio raggiunto nel test di Fagerström unitamente alla misurazione del CO espirato. Ad un fumatore medio (20 sigarette/die; test di Fagerström tra 5 e 7) si potrà prescrivere un dosaggio iniziale di 25 mg da scalare regolarmente nei mesi successivi, almeno 3 mesi. Nei pazienti che sentissero la mancanza del "picco" di nicotina corrispondente all'inalazione o in quelli che raggiungono punteggi molto elevati nel Test di Fagerström (da 8 a 10), si possono affiancare al cerotto le gomme o l'inalatore da utilizzarsi episodicamente, quando il desiderio di fumare è forte.

Gomme da masticare alla nicotina. In genere la prescrizione da consigliare è una gomma in sostituzione di ogni sigaretta, almeno una gomma/ora. Il paziente dovrebbe avere le gomme sempre con sé. Possono anche essere utilizzate delle associazioni con altre formulazioni.

Inalatori di nicotina. Questi hanno la forma di un bocchino e possono alloggiare al loro interno una cartuccia formata da un filtro poroso imbevuto di nicotina. Lo scopo di questa formulazione è quello di fornire al fumatore la quantità standard di nicotina associata alla gestualità, nonché di riprodurre, mediante un particolare aroma, le usuali sensazioni gustative.

Le capsule sub-linguali. Sono indicate per chi non può masticare, ed anche queste sono da sostituire ad ogni sigaretta non fumata. Quindi dalle 16 alle 24 cps/die nei forti fumatori per almeno 12 settimane, da ridurre gradualmente.

Bupropione

Si tratta di un antidepressivo, già da tempo in commercio negli Stati Uniti e in Italia, che ha dimostrato una notevole attività nel ridurre i sintomi dell'astinenza da nicotina nei pazienti che smettono di fumare, in modo non collegato all'attività antidepressiva. Inibisce il re-uptake neuronale della dopamina e noradrenalina, che mediano le sensazioni del piacere-benessere quali il paziente ha dopo aver fumato, riducendo la sindrome da astinenza. Il dosaggio è di 150 mg die per 7 giorni poi 150 mgx2/die per 7-9 settimane. La prima compressa va presa al risveglio e la seconda dopo 8 ore nel primo pomeriggio per ridurre l'insonnia, che può dare in alcuni casi. Le controindicazioni sono: crisi convulsive in anamnesi, precedenti di neurochirurgia, o di trauma cranico, anamnesi di anoressia e bulimia, con tali precedenti c'è il rischio di convulsioni (1 caso su 1000) facilitate in presenza di anamnesi positiva per etilismo. Il farmaco è risultato estremamente efficace, specie in combinazione con la NRT¹⁹.

2. Farmaci di seconda scelta

La nortriptilina, un antidepressivo triciclico, è l'unico di questi antidepressivi che ha dimostrato una efficacia nella cessazione dal fumo al dosaggio di 75-150 mg/die²⁰. Tuttavia per le controindicazioni cardiocircolatorie: disturbi di conduzione e caduta di pressione in ortostatismo non viene consigliato. La clonidina, usata nel trattamento dell'ipertensione, ha dimostrato una limitata efficacia per la terapia del tabagismo²¹ anche se considerato farmaco di seconda scelta dalle Linee Guida in USA¹³ per gli effetti avversi come sonnolenza, stanchezza e bocca secca, l'uso è ridotto.

3. Nuovi farmaci

Il *rimonabant* agisce a livello centrale sul blocco dei recettori cannabinoidi CB1 riducendo l'autosomministrazione di nicotina ed il turnover della dopamina nel nucleo

accumbens dopo stimolazione con nicotina in esperimenti animali²². È presente negli Stati Uniti e in Europa, ma è stato approvato come farmaco per la riduzione del peso corporeo piuttosto che come farmaco per la cessazione dal fumo; al dosaggio di 20 mg/die a 10 settimane si è avuta una sospensione dal fumo del 28% con un aumento molto ridotto 0,7 kg di peso²³. I più frequenti effetti collaterali sono nausea, diarrea, vomito, infezioni delle vie urinarie, ansia e infezioni delle alte vie respiratorie. Quindi sebbene il rimonabant si sia dimostrato efficace nel breve termine, i suoi effetti non sembrano migliori rispetto al resto della terapia disponibile per la cessazione dal fumo. Tuttavia è da tenere in considerazione nei fumatori obesi per i quali l'ulteriore aumento di peso è un impedimento ad intraprendere la terapia di cessazione.

La *vareniclina* è l'ultimo farmaco uscito in Italia (giugno 2007) per la terapia del tabagismo. Si lega ai recettori $\alpha 4\beta 2$ nicotinici neuronali dell'acetilcolina con elevata affinità e selettività. Presenta un duplice meccanismo di azione: a) effetto agonista parziale con stimolazione dei recettori nicotinici in misura inferiore alla nicotina. b) effetto antagonista con blocco della capacità della nicotina di attivare i recettori $\alpha 4\beta 2$ e quindi di stimolare il sistema dopaminergico mesolimbico soprattutto nel nucleo *accumbens*. Il protocollo posologico prevede di iniziare con 0,5 mg una volta al giorno per 3 giorni, 0,5 mg due volte al giorno dal 4° al 7° giorno e 1 mg due volte al giorno dall'ottavo giorno. Il trattamento deve iniziare 1-2 settimane prima della sospensione del fumo e deve durare almeno 12 settimane. Le reazioni avverse più frequenti sono state nausea, mal di testa, insonnia e disturbi del sonno. È un farmaco molto promettente per le diverse evidenze di efficacia già dimostrate all'estero²⁴⁻²⁶ e confermate nella recente metanalisi della *Cochrane Collaboration*^{30 31}. L'esperienza italiana è appena iniziata e se ne attendono i risultati.

Conclusioni

Lo Pneumologo deve trattare la malattia fumo nella sua pratica quotidiana sia nei propri pazienti, sia in coloro che riferiti dal medico di medicina generale, pur avendo ricevuto un intervento minimo di **I livello** si trovano in situazioni di rischio tali da suggerire un intervento di **II livello**²⁷. Se possibile, lo pneumologo potrà organizzare l'ambulatorio per smettere di fumare seguendo le linee guida già pubblicate²⁸ o inviare il fumatore ad un centro antifumo, ma comunque dovrà ad ogni visita ritornare sull'argomento fumo e cercare con ogni mezzo di favorire la cessazione come elemento cardine del trattamento nelle patologie respiratorie²⁹.

Bibliografia

- 1 Jha P, Chaloupka FJ. *The economics of global tobacco control*. BMJ 2000;321:358-61.
- 2 *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association 1994.
- 3 Gorini G, Chellini E, Querci A, Seniori Costantini A. *Impatto dell'abitudine al fumo in Italia nel 1998: decessi e anni potenziali di vita persi*. Epidemiol Prev 2003;27:285-90.
- 4 Ezzati M, Lopez AD. *Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000*. Lancet 2003;362:847-52.
- 5 Meyer C, Rumpf HJ, Schumann A, et al. *Intentionally reduced smoking among untreated general population smokers: prevalence, stability, prediction of smoking behaviour change and differences between subjects choosing either reduction or abstinence*. Addiction 2003;98:1101-10.
- 6 Lancaster T, Stead L, Silagy C; for the Cochrane Tobacco Addiction Review Group. *Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library*. BMJ 2000;321:355-8.
- 7 Davoli M, Minozzi S. *Sintesi delle revisioni sistemiche sulla efficacia degli interventi di cessazione dal fumo*. Epidemiol Prev 2002;26:282-7.
- 8 *A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: a US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives*. JAMA 2000;283:3244-54.
- 9 Javors MA, Hatch JP, Lamb R. *Cut-off levels for breath carbon monoxide as a marker for cigarette smoking*. Addiction 2005;100:159-67.
- 10 Fagerström KO, Schneider NG. *Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire*. J Behav Med 1989;12:159-82.
- 11 Filozof C, Fernandez Pinilla MC, Fernandez-Cruz A. *Smoking cessation and weight gain*. Obes Rev 2004;5:95-103.
- 12 Law M, Tang JL, Wald N. *An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking*. Arch Intern Med 1995;155:1933-41.
- 13 Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. *Clinical practice guideline: treating tobacco use and dependence. US Department of Health and Human Service. Public Health Service; 2000*. www.surgeongeneral.gov/tobacco/default.htm.
- 14 Jennifer S, Clark C, Steven J, et al. *Prospective predictors of quit attempts and smoking cessation in young adults*. Health Psychology 1996;15:261-8.
- 15 Prochaska JO, Di Clemente CC. *Toward a comprehensive model of change*. In: Miller WR, ed. *Healthier treating addictive behaviours: processes of change*. New York: Plenum Press 1986, pp. 3-27.
- 16 Erwin E. *Behaviour therapy: scientific, philosophical and moral foundation*. New York: Cambridge University Press 1978.
- 17 Dettore D. *Il concetto di aspettativa*. Terapia del Comportamento 1985;8:65-74.
- 18 Picciotto MR. *Common aspects of the action of nicotine and other drugs of abuse*. Drug Alcohol Depend 1998;51:165-72.
- 19 Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. *A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation*. N Engl J Med 1999;340:685-91.
- 20 Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. *Antidepressants for smoking cessation*. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD000031.

- ²¹ Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, et al. *Smoking cessation, clonidine and vulnerability to nicotine among dependent smokers.* Clin Pharmacol Ther 1993;54:660-79.
- ²² Cohen C, Kotas E, Griebel G. *CBI receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction.* Pharmacol Biochem Behav 2005;81:387-95.
- ²³ Anthenelli RM, Despres JP. *Effects of rimonabant in the reduction of major cardiovascular risk factors. Results from the STATUS-US Trial (smoking cessation in smokers motivated to quit).* American College of Cardiology 53rd Annual Scientific Session. New Orleans American College of Cardiology 2004.
- ²⁴ Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. *Varenicline, an alpha4beta2nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs. sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial.* JAMA 2006;296:47-55.
- ²⁵ Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. *Efficacy of varenicline an alpha4 beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist vs. placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation.* JAMA 2006;296:56-93.
- ²⁶ Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. *Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation.* JAMA 2006;296:64-71.
- ²⁷ Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, et al. *ERS Task Force. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy.* Eur Respir J 2007;29:390-417.
- ²⁸ Nardini S, Bertoletti R, Carrozzi L, et al. *Raccomandazioni per l'attivazione di un ambulatorio per il trattamento della dipendenza da fumo di tabacco in ambito pneumologico.* Rass Patol App Respir 2000;15:201-31.
- ²⁹ Kanner RE. *Early intervention in chronic obstructive pulmonary disease review of the Lung Heat Study results.* Med Clin North Am 1996;80:523-47.
- ³⁰ Cahill K, Stead L, Lancaster T, et al. *Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation.* Cochrane Database Syst Rev 2007;(1).CD006103.DOI:10.1002/14651858.CD006103. pub2.
- ³¹ Wu P, Wilson K, Dimoulas P, et al. *Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis.* BMC Public Health 2006;6:30.

Finito di stampare nel mese di Maggio 2008
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacineditore.it

