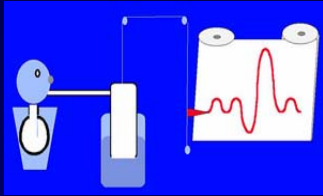
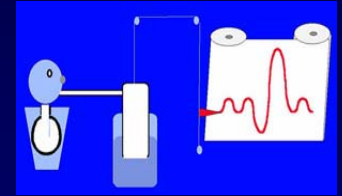


# Malattie dell'Apparato Respiratorio

4° anno, 1° semestre [ aa 2006 - 2007 ]



**Prof. Plinio Carta**



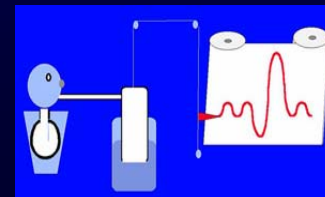
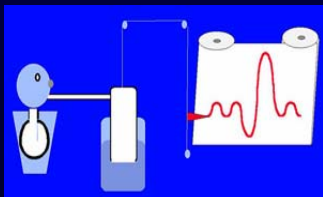
**Servizio di Medicina Preventiva dei Lavoratori  
e di Fisiopatologia Respiratoria**

**Dipartimento di Sanità Pubblica - Sezione di Medicina del Lavoro**

**Università degli Studi di Cagliari – Policlinico (Blocco G)**

**070 51096313 (mattina) 070 6754090 (sera)**

**e-mail : [cartapl@pacs.unica.it](mailto:cartapl@pacs.unica.it)**



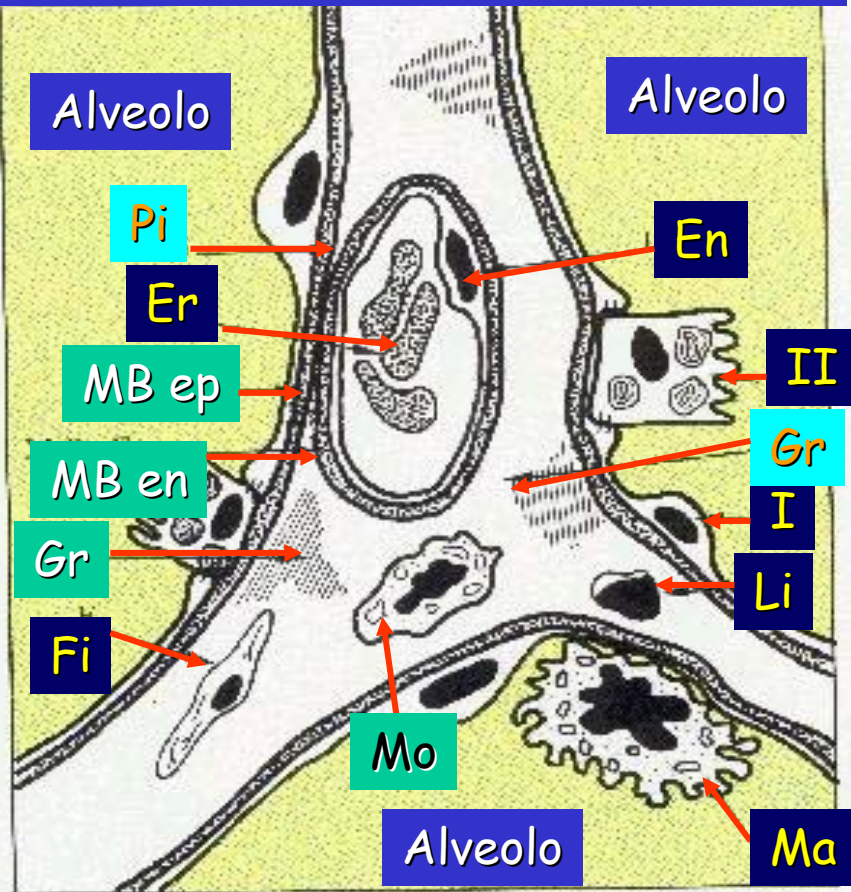
# Pneumopatie infiltrative diffuse

( Interstiziopatie polmonari diffuse )

malattie infiammatorie [ subacute e croniche (acute) ]  
del parenchima polmonare al di là dei bronchioli respiratori  
con interessamento degli spazi alveolari e in misura  
differente del piccolo e grosso interstizio  
polmonare evolvendo spesso in fibrosi

eziologia spesso non conosciuta - patogenesi immuno-allergica (autoimmune)

## Setti alveolari: costituzione normale



## Interstizio polmonare [ alveolo - capillare ]

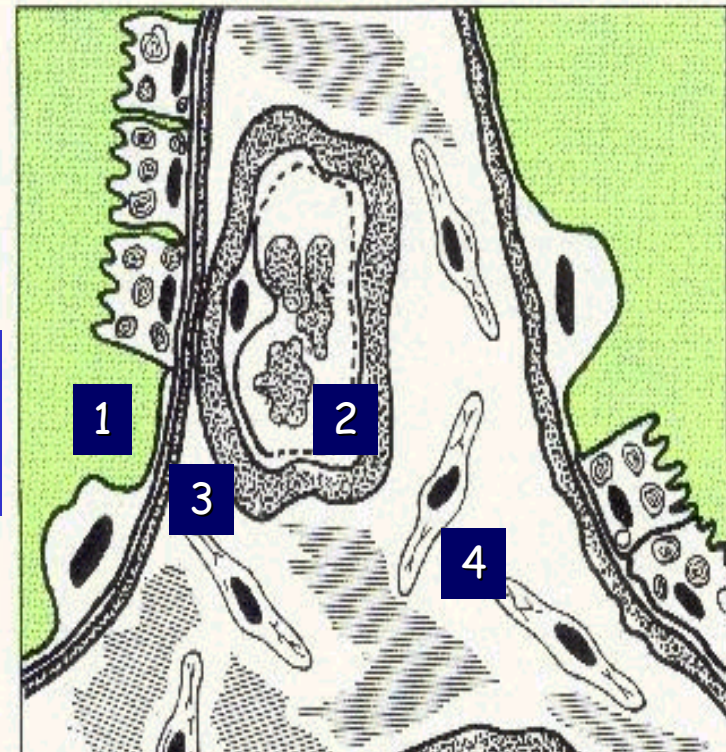
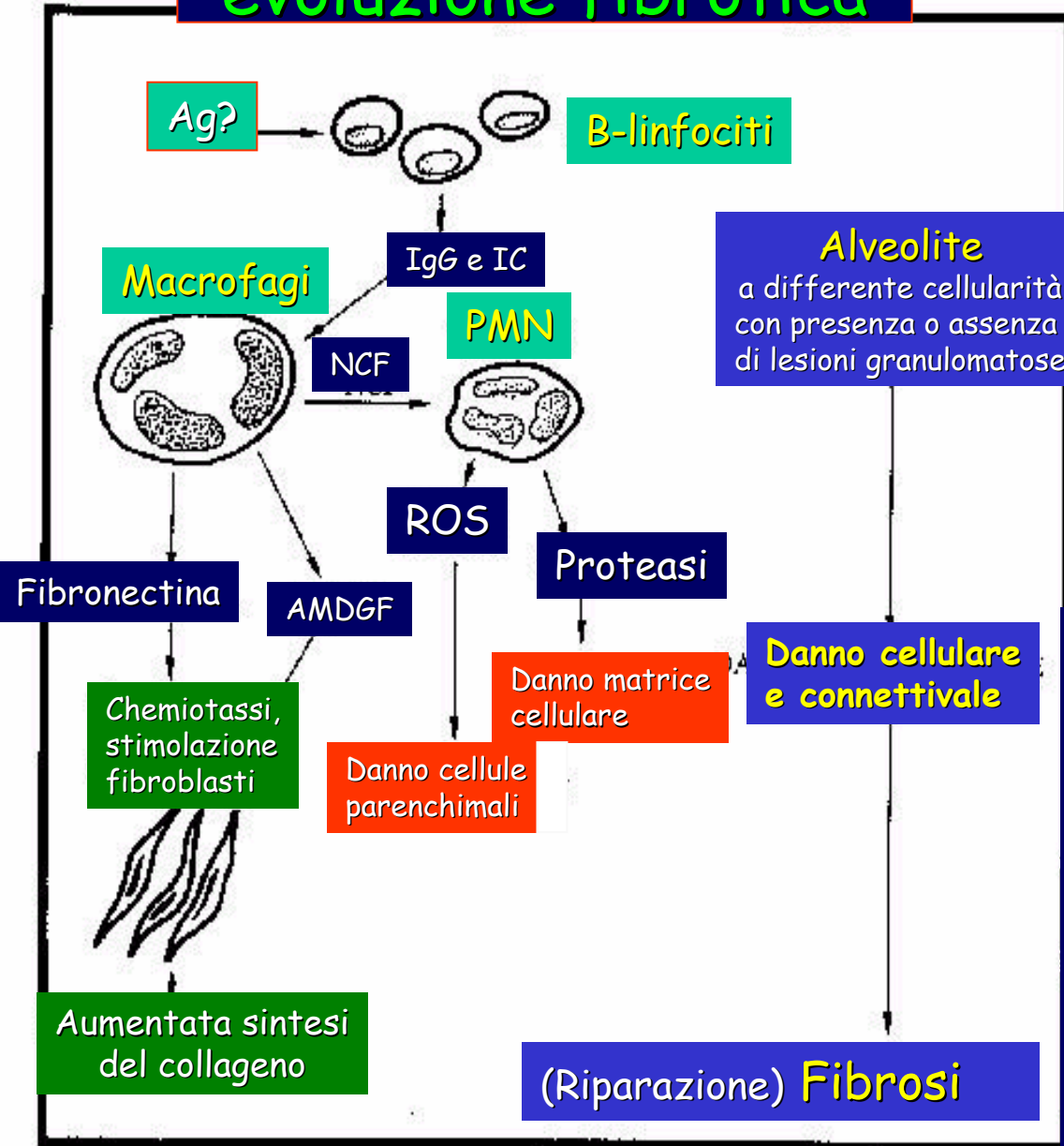
- I) Cellule epiteliali di I tipo
- II) Cellule epiteliali di II tipo
- Ma) Macrofago
- En) Cellule endoteliali
- Er) Eritrocita
- Li) Linfocita
- Fi) Fibroblasto
- Mo) Monocita
  
- Gr) Grosso interstizio
  
- Pi) Piccolo Interstizio
- MB ep) Membrana basale epiteliale
- MB en) Membrana basale endoteliale

# Immunoreazioni patogene in pneumologia

- **I tipo (anafilattiche o reaginiche)**
  - Antigeni: allergeni completi, apteni (pollini, siero-proteine, acari, metalli)
  - Anticorpi: IgE o *short term* IgG
  - Tipo di reazione: immediata [ Asma bronchiale ]
- **II tipo (citolitiche o citotossiche)**
  - Antigeni: membrana cellulare "modificata"
  - Anticorpi: IgG o IgM ( + complemento )
  - Tipo di reazione: immediata o semi-ritardata [ S. di Goodpasture (emorragie polmone/rene) ]
- **III tipo (da immunocomplessi)**
  - **Antigeni:** allergeni completi (vegetali, siero-proteine, miceti, batteri)
  - **Anticorpi:** IgG o IgM ( + complemento ) [ precipitine ]
  - **Tipo di reazione:** semi-ritardata [ AAE, vasculiti, granulomatosi varie ]
- **IV tipo (cellulo-mediate)**
  - **Antigeni:** batteri, miceti, molecole organiche o inorganiche, autoimmuni [eziologia ignota]
  - **Cellule:** linfociti, macrofagi, [ granulomi immunologici ]
  - **Tipo di reazione:** ritardata [ TBC, Sarcoidosi, Silicosi, Polmoniti Interstiziali Idiopatiche]

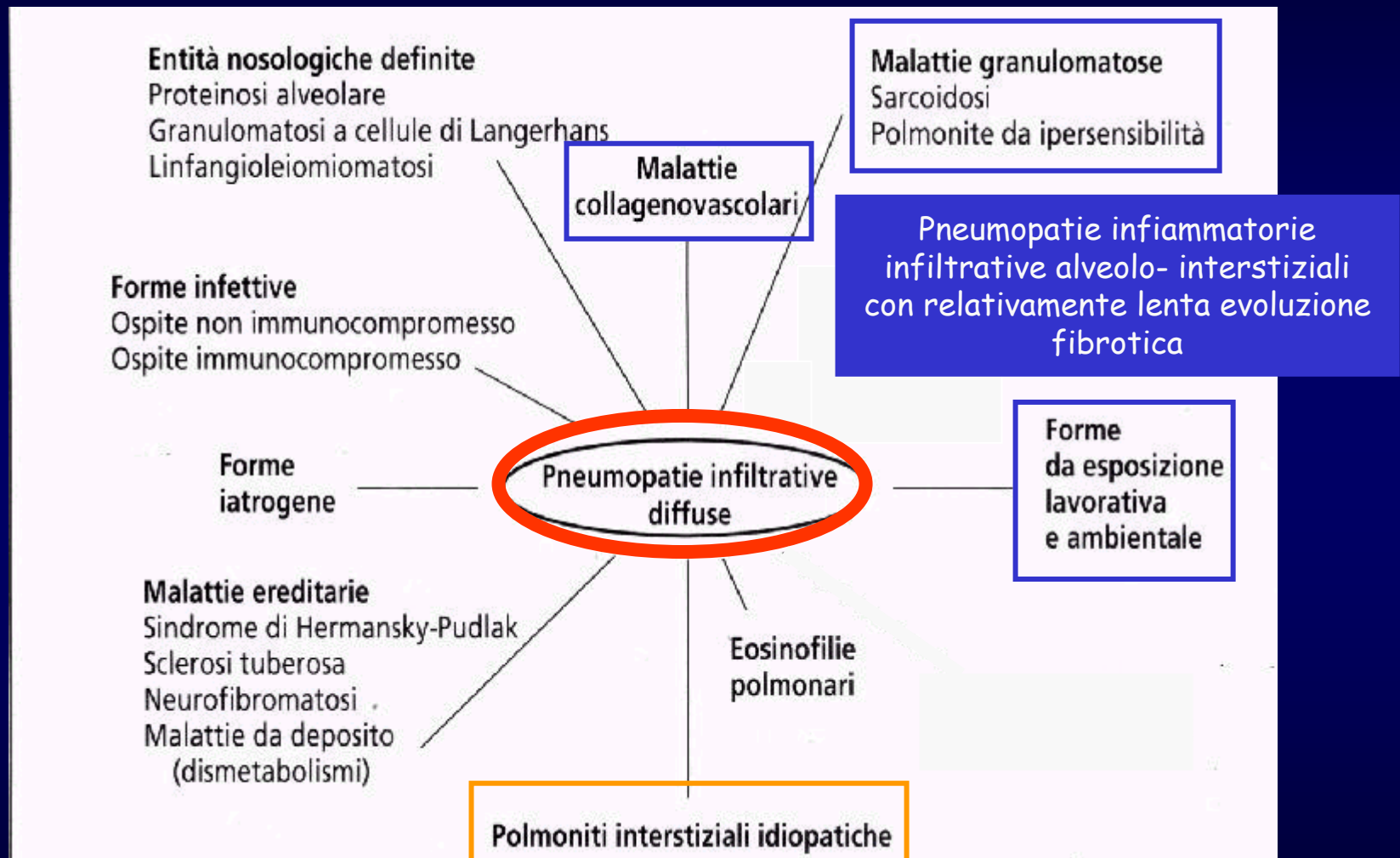


# Interstiziopatie a evoluzione fibrotica



- 1) danneggiamento dei pneumociti di I ordine e ricostituzione da parte delle cellule di II tipo e bronchiolari
- 2) Danneggiamento delle cellule dello endotelio e distruzione dei capillari
- 3) Ispessimento delle membrane basali
- 4) Proliferazione dei fibroblasti e aumento del connettivo interstiziale (accumulo di collagene di I tipo)

# Pneumopatie Infiltrative Diffuse



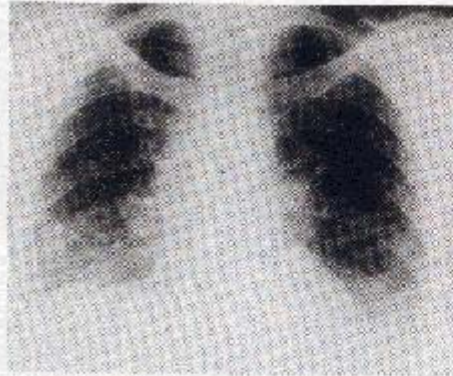
Pneumopatie a eziologia sconosciuta e a patogenesi immunomediata a carattere primitivamente fibrosante a evoluzione talvolta rapida



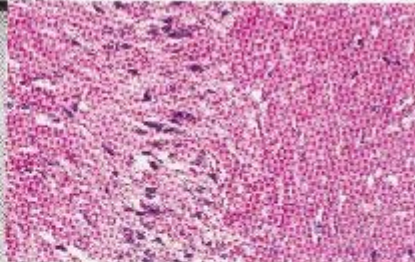
# Artrite Reumatoide

# Lupus Eritematoso Sistemico

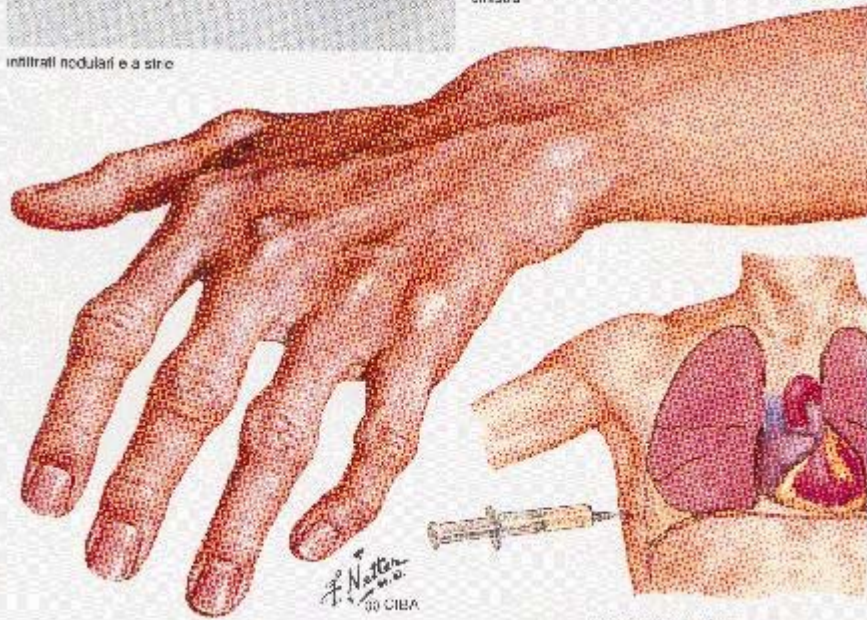
artrite reumatoide: coinvolgimento polmonare



infiltrati nodulari e a sira

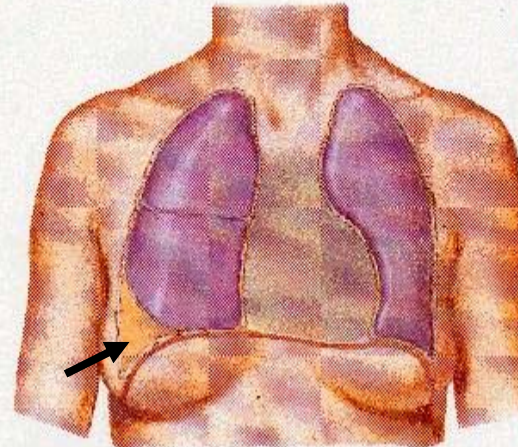


perle di un nodulo reumatico. Necrosi fibrinoide a destra, cellule epiteliali a palizzata nel centro, collagene denso a sinistra

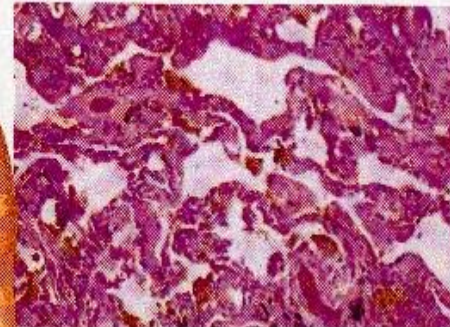


deformità della mano in un

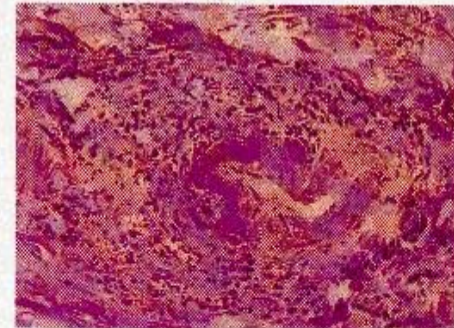
lupus eritematoso sistemico (LES): coinvolgimento polmonare



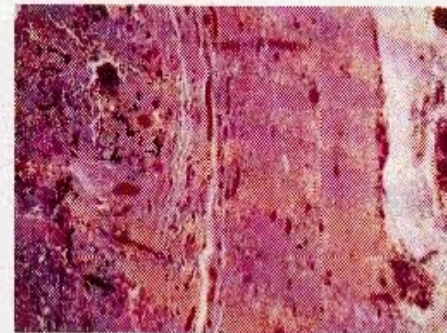
ispessimento pleurico bilaterale con piccolo versamento a destra. Silhouette cardiaca globosa che indica un coinvolgimento pericardico o cardiaco



fibrosi reticolare dei setti interalveolari nel LES. Sono presenti anche depositi sparsi antracotici e di ferro



arterite che interessa una piccola arteria, che mostra una necrosi fibrinoide segmentale, con zone concentriche stratificate di infiammazione



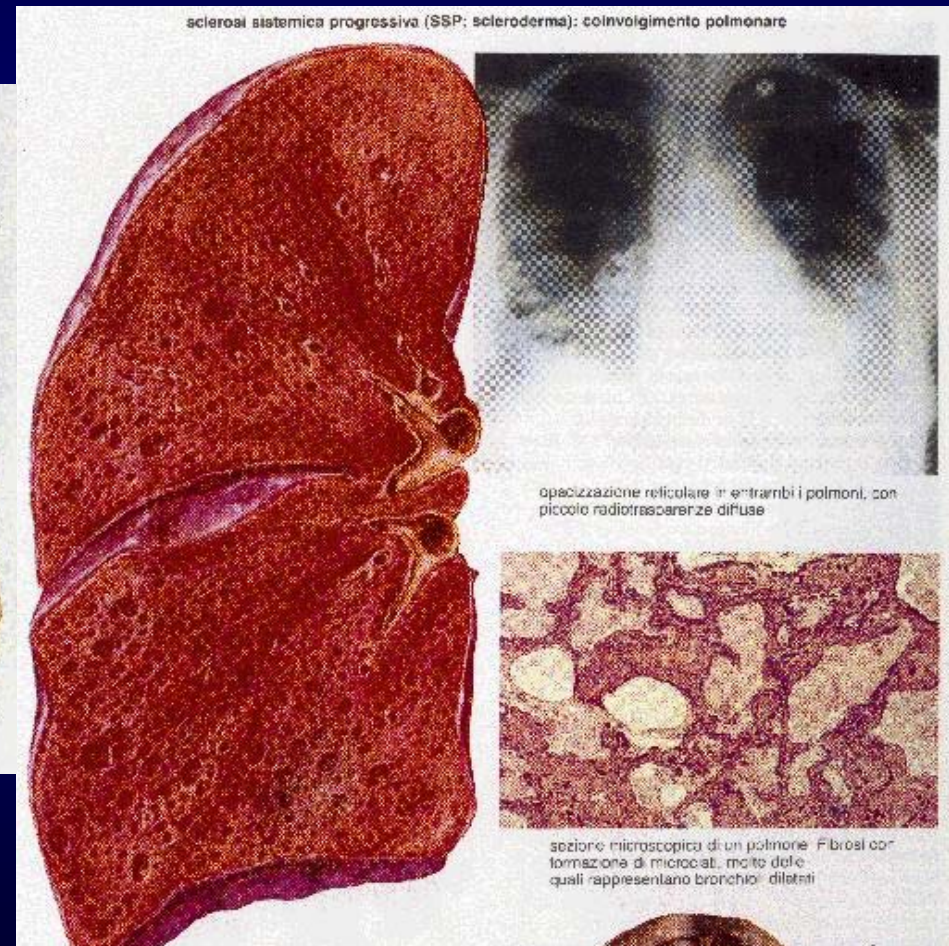
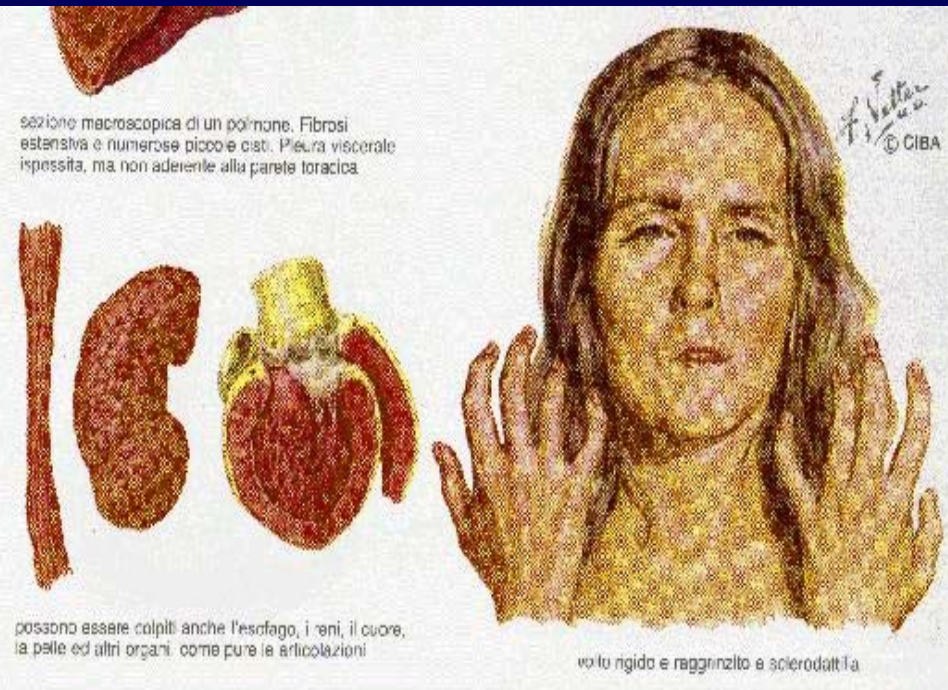
marcato ispessimento pleurico con eosinofili

corpo nucleare (LE) indotto da un linfocita

**Interstiziopatie diffuse con manifestazioni vasculitiche arteriolari e con frequente interessamento pleurico**



# Scleroderma - Sclerosi Sistemica Progressiva





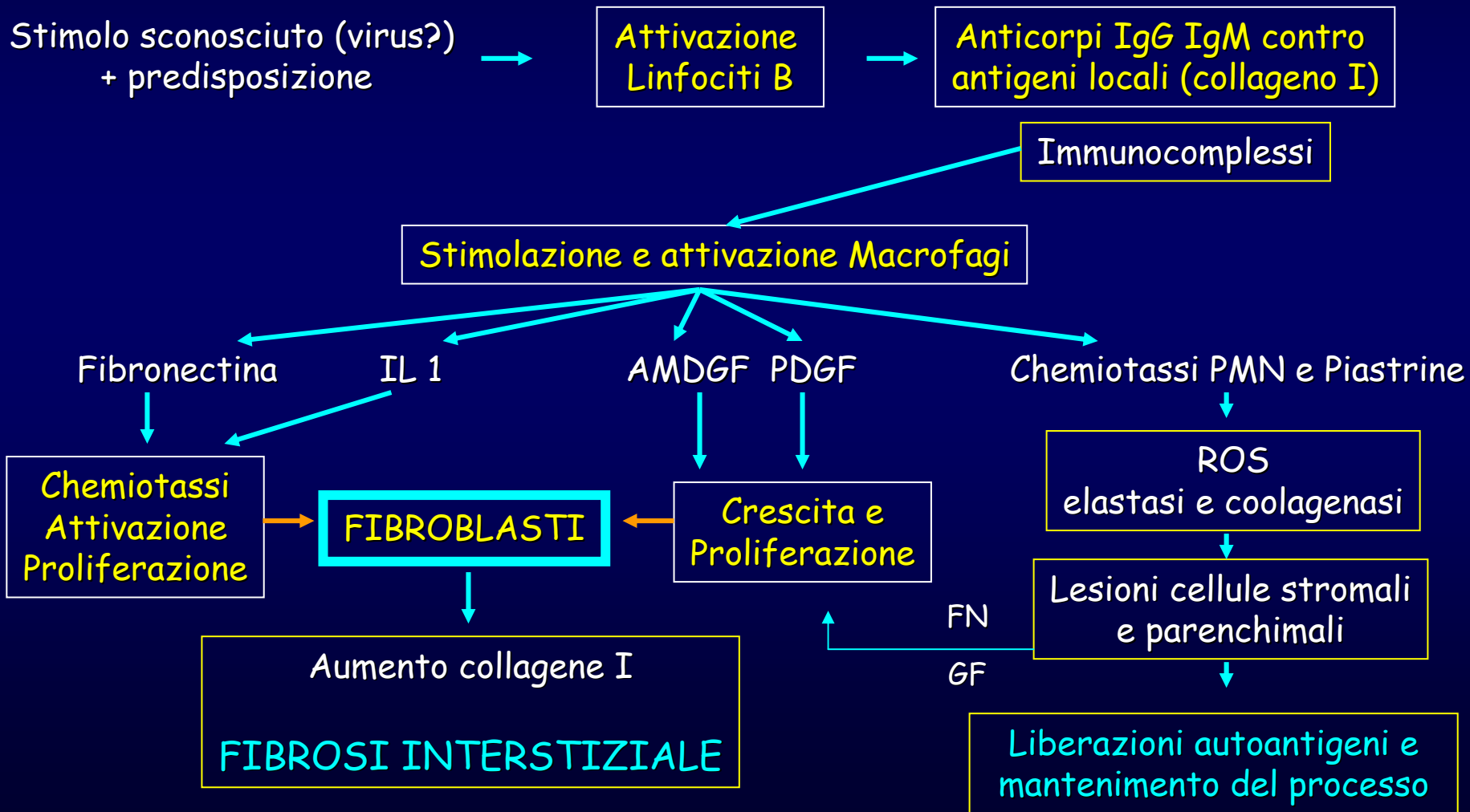
# Pneumopatie Infiltrative Diffuse

## Polmoniti Interstiziali

- **Polmoniti Interstiziali Diffuse:**
  - idiopatiche ( **IPF** Idiopathic Pulmonary Fibrosis )
  - a eziologia conosciuta ( **Asbestosi** )
- **Polmoniti Interstiziali Granulomatose:**
  - a eziologia incerta ( **Sarcoidosi** )
  - a eziologia nota ( **AAE, Silicosi** )

# Fibrosi Polmonare Idiopatica (FPI)

Patogenesi : processo autoimmune circoscritto al polmone





# Polmoniti Interstiziali Idiopatiche

classificazione  
mista  
isto-patologica  
e  
clinico-radiologica

**Tab. 17.3** - *Revisione della classificazione delle polmoniti interstiziali idiopatiche; questa classificazione costituisce il più attuale inquadramento nosologico di questo gruppo di pneumopatie infiltrative diffuse.*

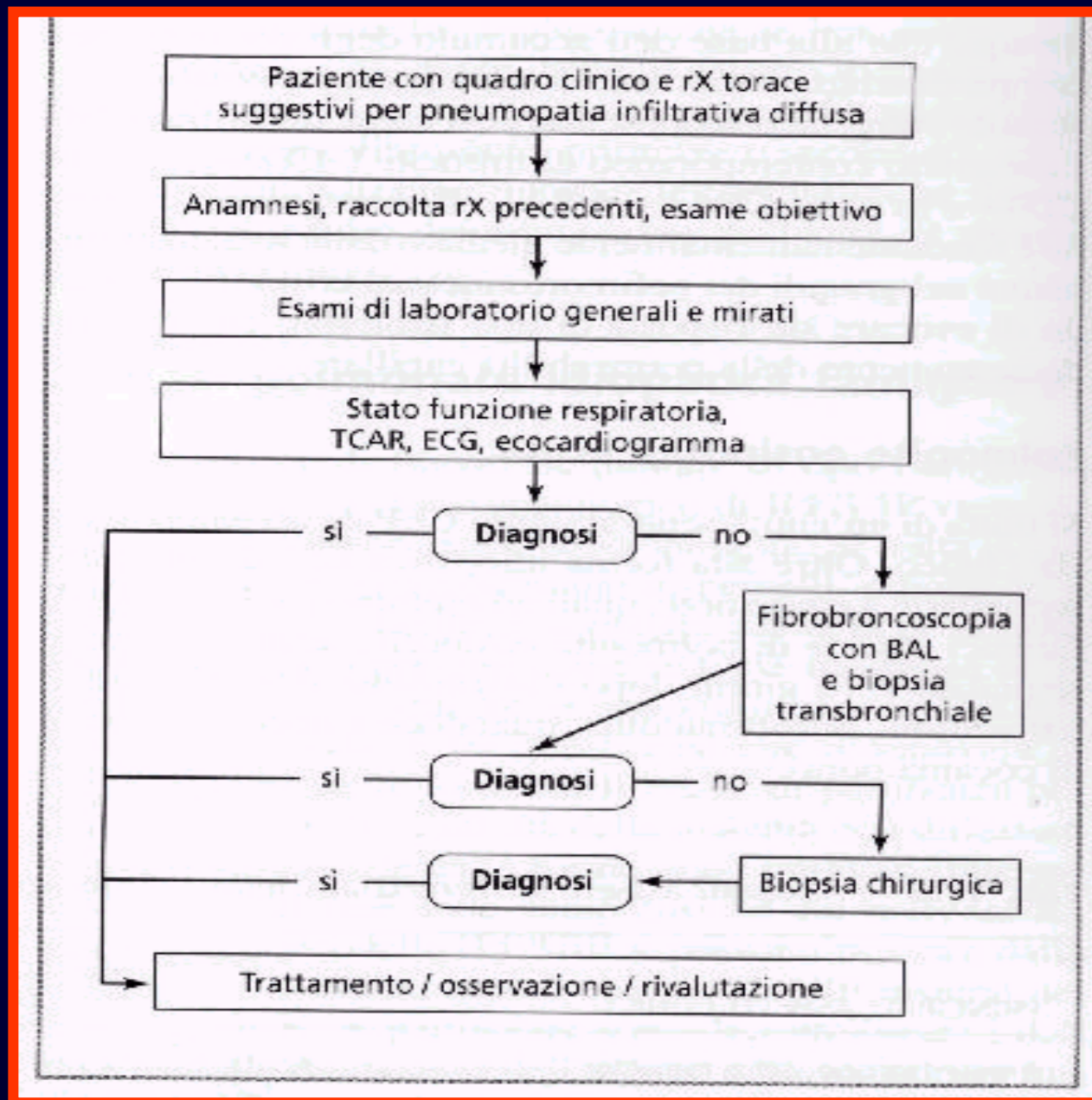
IPF/UIP	Fibrosi polmonare idiopatica <i>Idiopathic interstitial pneumonia</i> <i>Usual interstitial pneumonia</i>	75% di tutte le forme
DIP/AMP	Polmonite interstiziale desquamativa / Polmonite alveolare macrofagica <i>Desquamative interstitial pneumonia /</i> <i>Alveolar macrophage pneumonia</i>	
RB/ILD	Bronchiolite respiratoria / Malattia interstiziale polmonare <i>Respiratory bronchiolitis /</i> <i>Interstitial lung disease</i>	
AIP	Polmonite interstiziale acuta <i>Acute interstitial pneumonia</i>	(Hamman-Rich) [forma rara di IPF]
COP/BOOP	Polmonite organizzata criptogenetica / Bronchiolite obliterante-polmonite organiz- zata <i>Cryptogenetic organizing pneumonia /</i> <i>Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing</i> <i>pneumonia</i>	
NSIP	Polmonite interstiziale non specifica <i>Non-specific interstitial pneumonia</i>	
LIP	Polmonite interstiziale linfocitaria <i>Lymphocytic interstitial pneumonia</i>	

# Mezzi per la diagnosi differenziale delle pneumopatie infiltrative diffuse

Anamnesi	dispnea; decorso acuto, subacuto, cronico; fattori ambientali; altre patologie; assunzione di farmaci
Esame obiettivo	rantolini crepitanti basali; ippocratismo digitale; manifestazioni extrapolmonari di malattie sistemiche
Diagnostica per immagini	aspetto e distribuzione delle lesioni; lesioni associate (pleura, mediastino, esofago)
Funzione respiratoria	volumi polmonari; transfert del CO; emogasanalisi
BAL	ricerca patogeni; citologia; studio immunologico (cellularità totale, sottopopolazioni linfocitarie)
Test "orientati"	capillaroscopia; ecocardiogramma; doppler; ANA, ENA, anticorpi antitessuto; marcatori tumorali, precipitine, sierologia per malattie infettive, dosaggio ACE
Biopsia	bronchiale; transbronchiale; toracotomia



# Schema diagnostico delle interstiziopatie polmonari diffuse



Fibrosi Polmonare Idiopatica (FPI)  
Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)  
Alveolite (Polmonite) Fibrosante Criptogenetica

[ Acute Interstitial Pneumonia (AIP) Malattia di Hamman-Rich ]

- Pneumopatia flogistica interstiziale cronica diffusa
- Eziologia non conosciuta
- Iniziale alveolite neutrofilo - macrofagica
- Evoluzione fibrotica diffusa [ **grave e rapida (AIP)** ]

**AIP:**

scarsa e transitoria risposta favorevole ai corticosteroidi  
prognosi infausta per insufficienza respiratoria grave



# Fibrosi Polmonare Idiopatica (FPI/UIP): Istologia

## Fase iniziale:

- lesioni a carico dei pneumociti di I ordine e sostituzione con pneumociti II ordine (cellule cuboidali) [fase reversibile]
- spazi alveolari occupati da fibrina, membrane ialine, pneumociti e successivamente da macrofagi, **neutrofili** e eosinofili

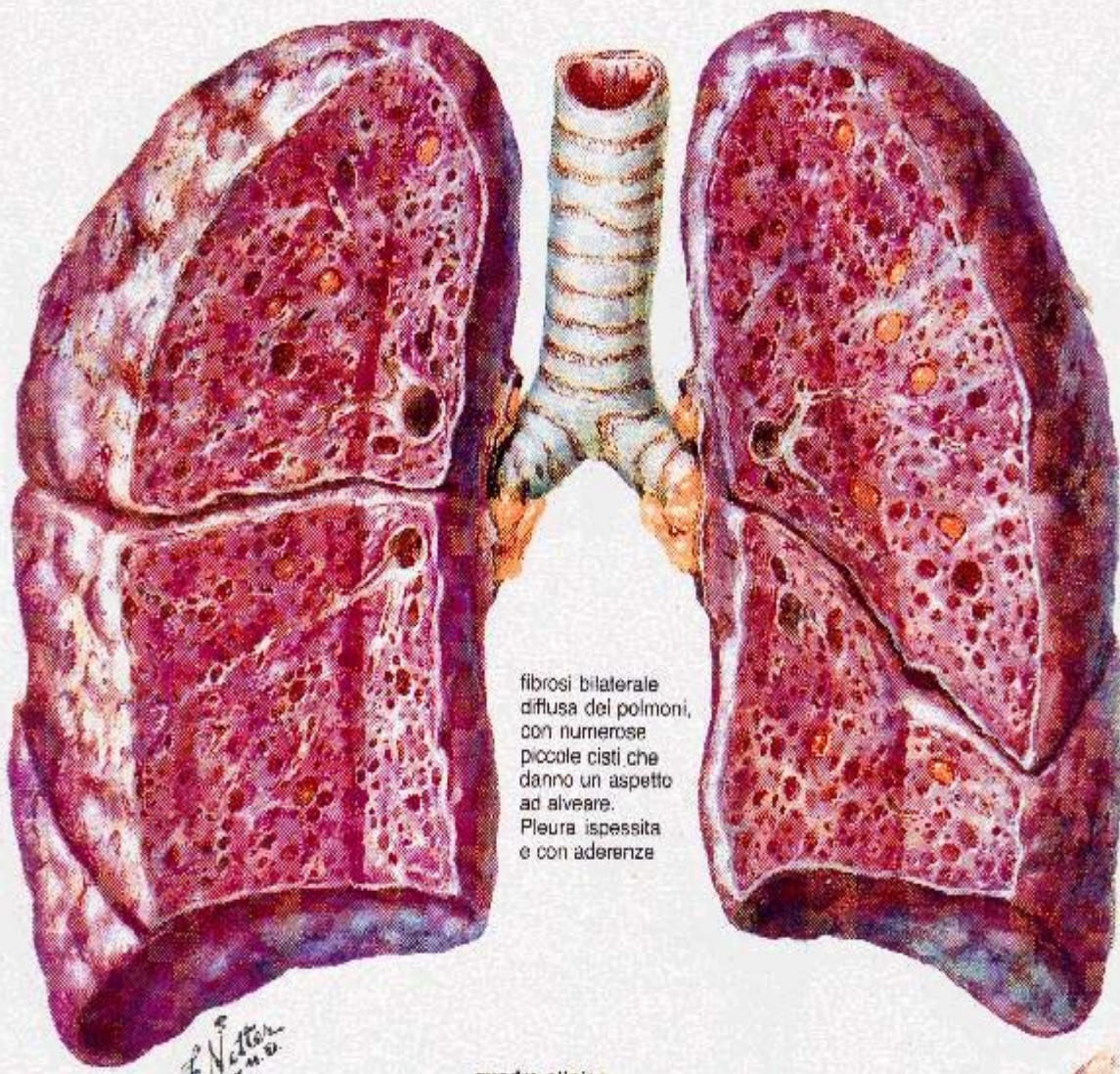
## Evoluzione

- danni endoteliali con lesioni e perdita di capillari
- proliferazione **fibroblasti** (raggruppati in accumuli (foci fibroblastici)), ( **aumento del collagene di I tipo** )
- ispessimento pareti alveolari ( membrane basali )
- essudati alveolari organizzati in masse fibrotiche
- incarceramento di spazi aerei ( pseudocistici alveolari ) ad opera del tessuto fibroso con riassorbimento dell'essudato [ Polmone ad Alveare ]



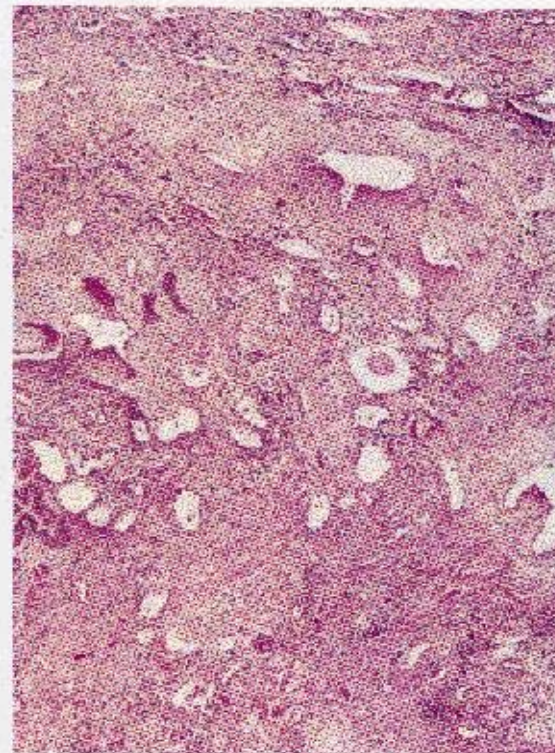
# Fibrosi polmonare idiopatica (Anatomia patologica)

fibrosi polmonare interstiziale diffusa Idiopatica (malattia di Hamman-Rich)



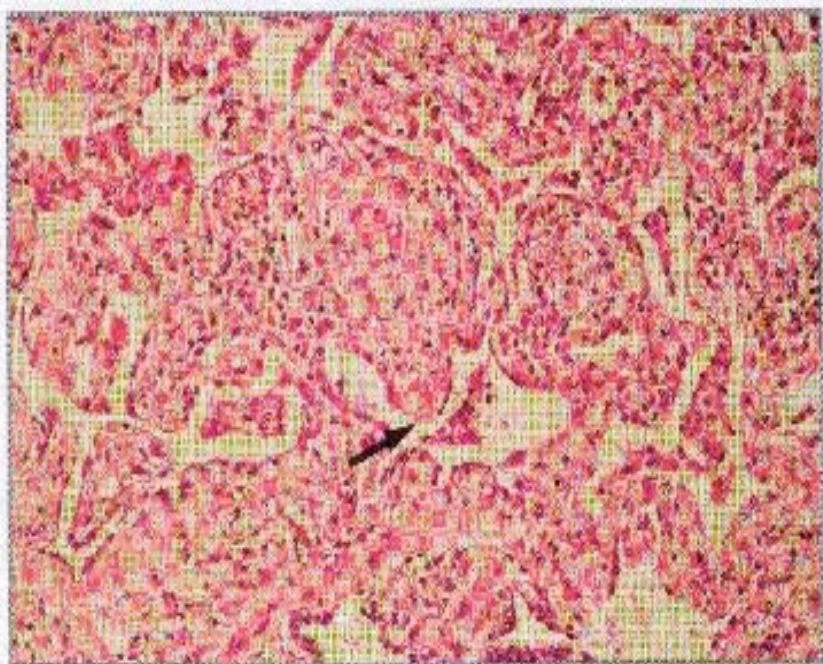
fibrosi bilaterale diffusa dei polmoni, con numerose piccole cisti che danno un aspetto ad alveare. Pleura ispessita e con aderenze

© CIBA

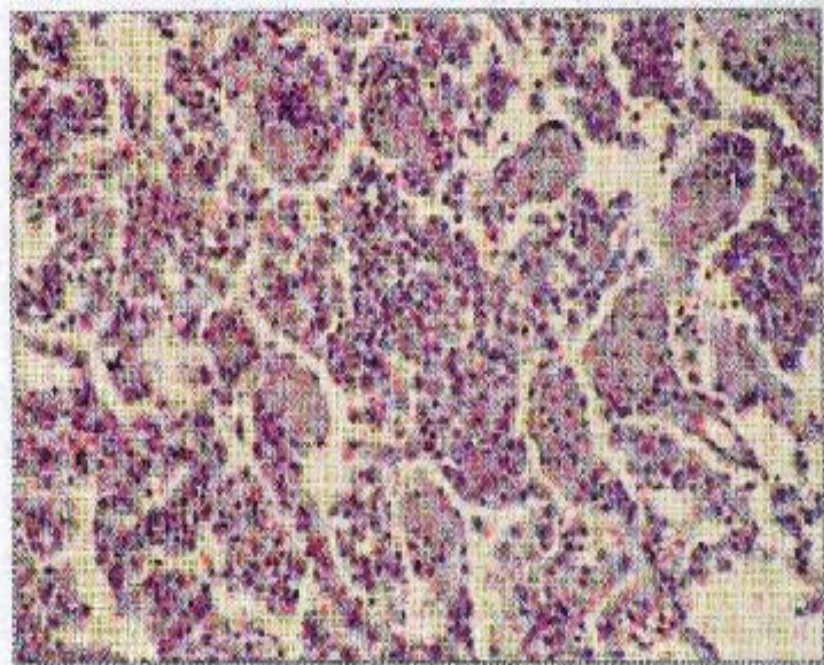


avanzata fibrosi polmonare con una perdita quasi completa dell'architettura. Piccolo bronco a sinistra nell'illustrazione





*Fig. 17.3 - Tipico quadro anatomopatologico della UIP; biopsia chirurgica; colorazione ematossilina-eosina; ingrandimento 200 x; sono evidenti i foci fibroblastici (freccia) la flogosi e la fibrosi interstiziale e alveolare, in associazione alle alterazioni dell'epitelio alveolare che appare ipertrofico, con cellule cuboidali.*



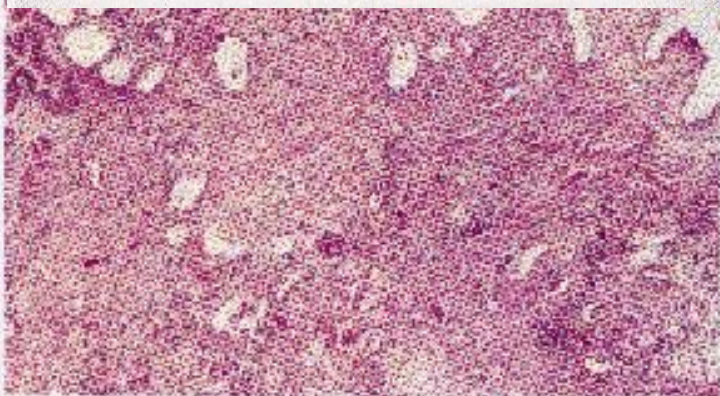
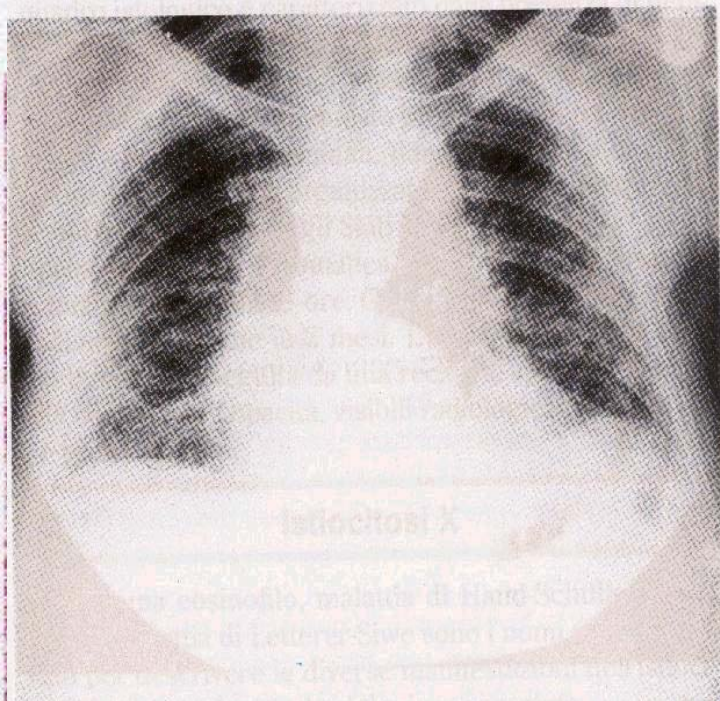
*Fig. 17.5 - Quadro anatomopatologico caratteristico della DIP/AMP; biopsia chirurgica; colorazione di Papanicolaou; ingrandimento 200 x; si può osservare l'omogeneità delle lesioni in assenza di evidenti fenomeni di fibrosi e l'evidente riempimento degli spazi alveolari da parte di macrofagi, da cui la definizione di AMP.*

# Fibrosi Polmonare Idiopatica (FPI): Aspetti clinici

- Adulti ( età  $\geq$  50 anni )
- Lieve prevalenza dei maschi
- Familiarità (  $\pm$  ) [ familiari: radiogallio-positività; BAL positivo ]
- Fumo di tabacco spesso presente
- Esposizione a broncoirritanti particolati e gassosi
  
- Esordio: spesso dopo episodio influenzale
- Sintomi: dispnea (sforzo - riposo), astenia, artralgie, febbre, tosse secca
- Obbiettività: rantoli crepitanti bilaterali basali, cianosi, ippocratismo digitale
- Rx, TAC: opacità reticolo-lineari bilaterali basali da fibrosi settale con bronchioloectasie e quadri di polmone ad alveare in sede sub-pleurica
- Quadro funzionale: riduzione TLCO (sforzo), deficit restrittivo, ipossiemia
- Ga<sup>67</sup>: aumento captazione diffusa e irregolare (linfonodi normocaptanti)



# Fibrosi polmonare idiopatica (Clinica)



avanzata fibrosi polmonare con una perdita quasi completa dell'architettura. Piccolo bronco a sinistra nell'illustrazione

## quadro clinico

dispnea

cianosi

tosse secca non  
produttiva

rantoli  
inspiratori  
alla base dei  
polmoni

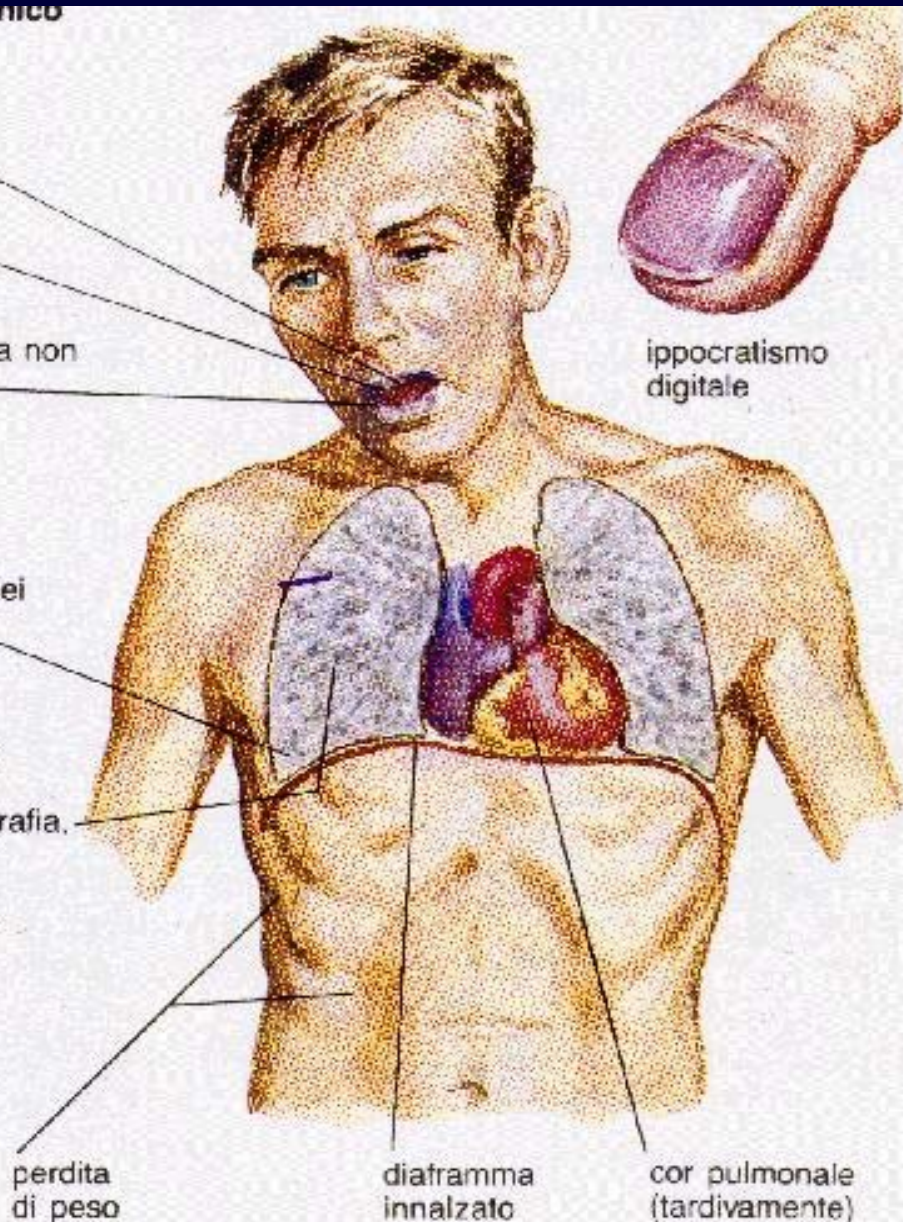
fibrosi  
polmonare  
diffusa in  
una radiografia,  
quadro di  
funzione  
polmonare  
ridotta

perdita  
di peso

diaframma  
innalzato

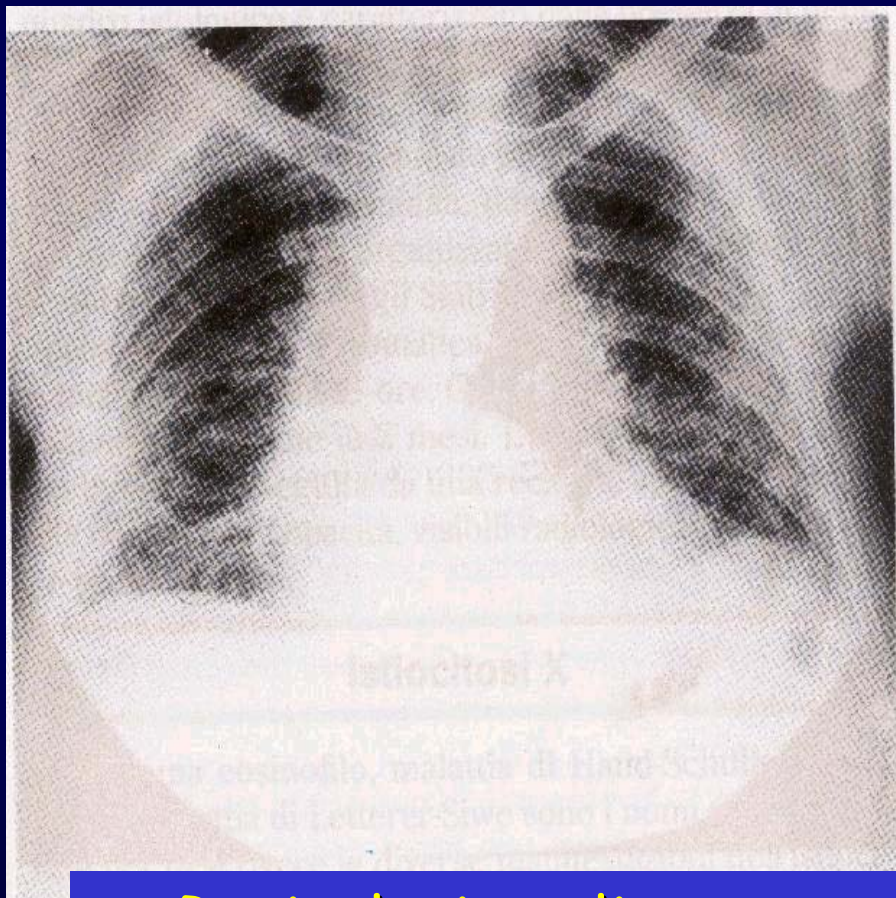
cor pulmonale  
(tardivamente)

ippocratismi  
digitali





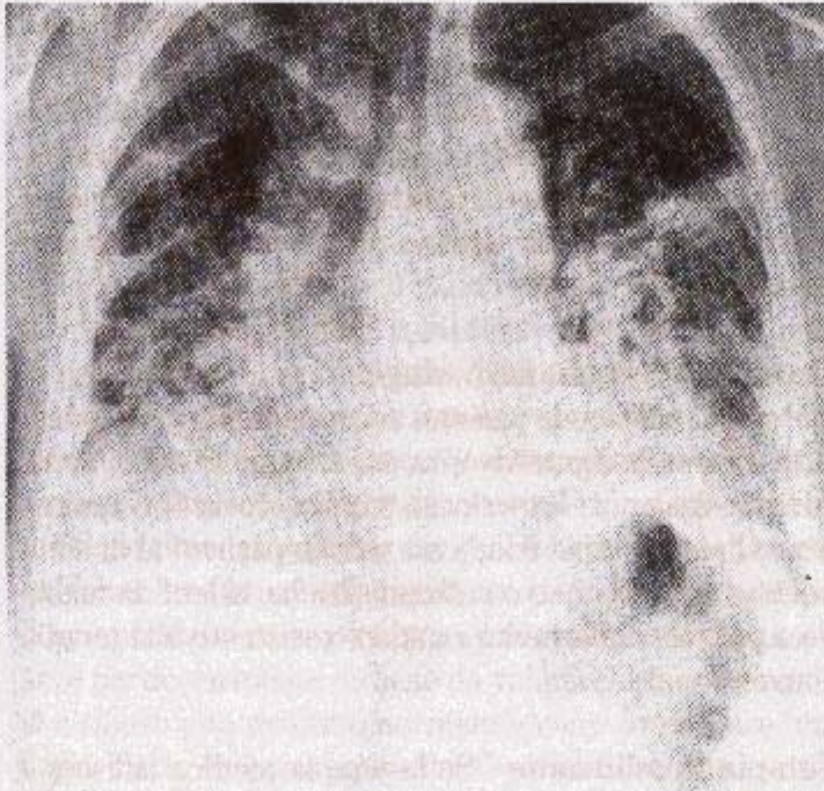
## Fibrosi polmonare idiopatica (Rx e TCAR)



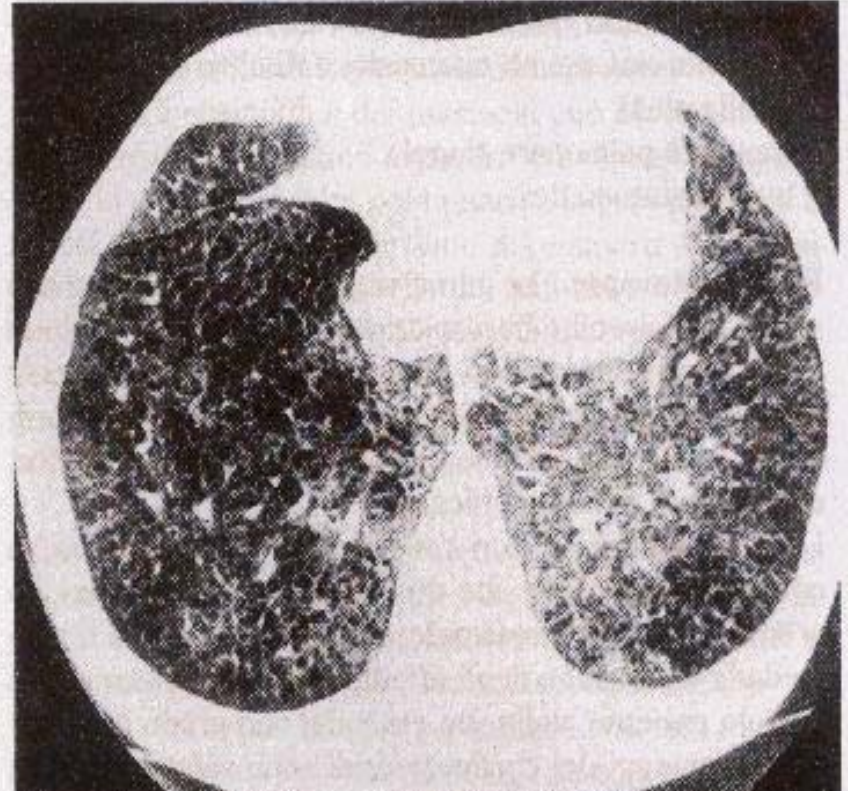
Reticolazione lineare e micronodulia periferica e basale (vetro smerigliato) con setti fibrosi



## Fibrosi polmonare diffusa in fase avanzata



Polmonite Criptogenica Organizzata  
Presenza di consolidamenti periferici a chiazze  
in un contesto di fibrosi diffusa

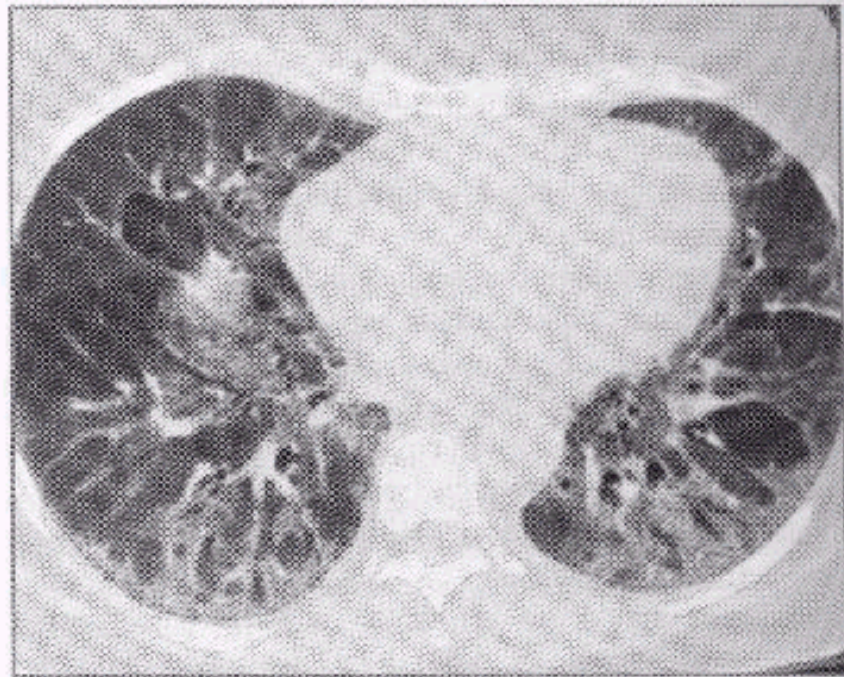


TCAR:  
fibrosi diffusa con ispessimenti uniformi e  
aree cistiche periferiche diffuse





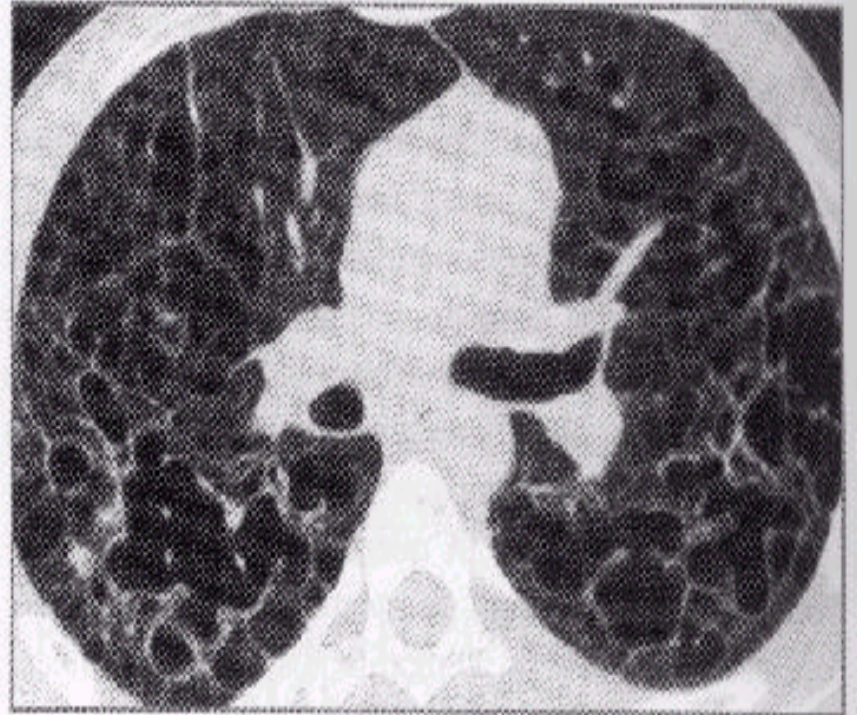
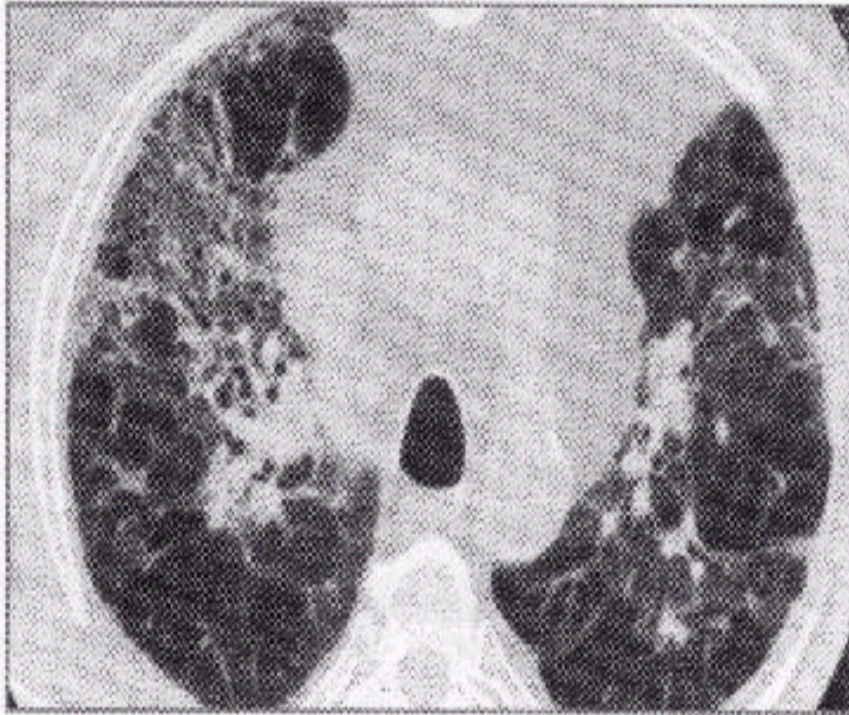
**Fig. 17.2** - Aspetto TCAR della UIP. Si apprezza la disomogeneità delle lesioni sia da un punto di vista temporale (coesistenza di lesioni tipo a vetro smerigliato da flogosi alveolare, di reticolazioni da fibrosi settale e di aree di fibrosi conclamata con bronchioloectasie, bronchiectasie e aree di polmone ad alveare) sia da un punto di vista spaziale (lesioni con localizzazione preferenziale in sede sottopleurica e ai campi inferiori).



**Fig. 17.4** - Quadro TCAR della DIPAMP. Si nota l'omogenea distribuzione di lesioni di tipo vetro smerigliato con scarsa evidenza di immagini reticolari e lineari da ispessimento-fibrosi settale; assenti immagini di tipo honeycombing.



# Esempi di "Polmone ad Alveare"





# Scintigrafia polmonare perfusoria con $Ga^{67}$

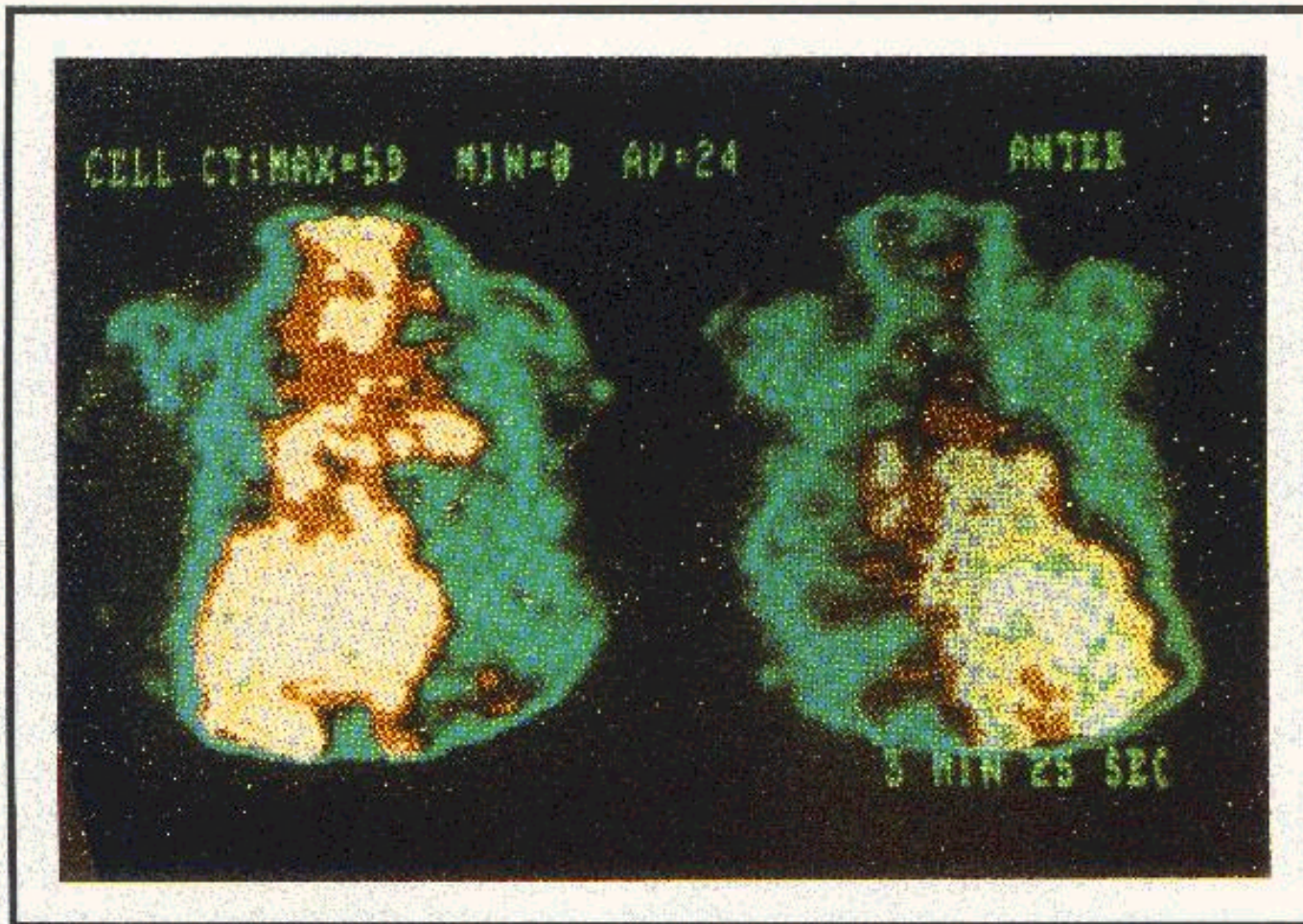


Fig. 74.

Intensa captazione di  $Ga^{67}$  alla scintigrafia polmonare in corso di fibrosi diffusa.

## STATEMENT INTERNAZIONALE SULL'IPF: CRITERI DIAGNOSTICI

---

### Criteria maggiori

- Assenza di altre cause note di malattia infiltrativa diffusa del polmone
  - farmaci, esposizione lavorativa/ambientale, malattie collagenovascolari
- Funzionalità respiratoria anomala (restrizione + alterazione diffusione)
  - riduzione di CV, VEMS/CVF aumentato
- Quadro TCAR compatibile
  - opacità reticolari bibasali con aspetti di vetro smerigliato minimi
- Assenza di dati istologici o citologici che supportino altra diagnosi
  - BAL o biopsia transbronchiale non diagnostici per altra patologia

### Criteria minori

- Età > 50 anni
- Dispnea da sforzo ad esordio insidioso
- Durata della malattia  $\geq$  3 mesi
- *Crackles* inspiratori bibasali (*velcro rates*)



# Terapia fibrosi polmonare idiopatica (1)

Tab. 17.13 - Schemi di terapia per la fibrosi polmonare idiopatica consolidati nell'uso.

Prednisone (per os)

0,5 mg/kg al dì per 4 settimane  
0,25 mg/kg al dì per 8 settimane  
0,25 mg/kg a dì alterni a seguire

*in associazione a*

Ciclofosfamide (per os)

2 mg/kg al dì fino a un massimo di 150 mg;  
dose iniziale 50 mg al dì aggiungendo gradualmente 25-50 mg al dì ogni 7-14 giorni fino al raggiungimento della dose massima

*oppure in associazione a*

Azatioprina (per os)

2-3 mg/kg al dì fino a un massimo di 150 mg;  
dose iniziale di 25-50 mg al dì aggiungendo 25 mg al dì ogni 7-14 giorni fino al raggiungimento della dose massima

*(Il calcolo della dose deve essere eseguito sul peso ideale definito per sesso, età, altezza)*

# Terapia fibrosi polmonare idiopatica (2)

Controlli  
semestrali

## Dopo 6 mesi di terapia

- Paziente migliorato o stabile:
  - prosegue la terapia con gli stessi farmaci alle stesse dosi
- Paziente peggiorato:
  - prosegue il prednisone alla stessa dose
  - introduce l'altro farmaco citotossico con lo schema iniziale
  - possibile scegliere terapie alternative
  - utile considerare il trapianto di polmone

## Dopo 12 mesi di terapia

- Paziente migliorato o stabile:
  - prosegue la terapia con gli stessi farmaci alle stesse dosi
- Paziente peggiorato:
  - sospende il trattamento
  - possibile scegliere terapie alternative
  - utile considerare il trapianto di polmone



# Interstiziopatia idiopatica

## Strategie per il controllo della terapia nell'alveolite fibrosa criptogenica

### Metodi ordinari

- Sintomi
- Prove di funzionalità polmonare
- Radiografie toraciche

### Altre tecniche di possibile utilità

- Lavaggio broncoalveolare
- TC
- Scintigrafia con  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (acido dietilentriamino penta-acetico)
- Scintigrafia con  $^{67}\text{Ga}$



**Tab. 17.12** - *Indicatori prognostici nelle polmoniti interstiziali idiopatiche. Sono riportati i principali parametri utilizzabili per identificare i casi a evoluzione più o meno favorevole.*

SFAVOREVOLE	FAVOREVOLE
<ul style="list-style-type: none"><li>• Istologia: UIP</li><li>• Età più avanzata</li><li>• Malattia avanzata</li><li>• Sesso maschile</li><li>• Fumo: sì</li><li>• BAL: Eosinofili ↑</li><li>• BAL: Neutrofili ↑</li><li>• Risposta agli steroidi: no</li><li>• Necessità di immunosoppressione: sì</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Istologia: NSIP, DIP</li><li>• Età più giovanile</li><li>• Malattia iniziale</li><li>• Sesso femminile</li><li>• Fumo: no</li><li>• BAL: Linfociti ↑</li><li>• Risposta agli steroidi: sì</li><li>• Necessità di immunosoppressione: no</li></ul>

# Schema monitoraggio della terapia nella FIP

## Risposta favorevole per miglioramento

Presenza di due o più dei seguenti criteri a due controlli consecutivi (3-6 mesi)

- Riduzione del grado della dispnea da sforzo e della tosse
- Miglioramento del quadro TCAR con riduzione delle opacità parenchimali
- Miglioramento funzionale definito da due o più dei criteri seguenti
  - incremento di TLC o VC  $\geq 10\%$  (o di almeno 200 cc)
  - incremento di DLCO (singolo respiro)  $\geq 15\%$  (o almeno di 3 ml/min/mmHg)
  - miglioramento o normalizzazione della saturazione di O<sub>2</sub> ( incremento  $\geq 4\%$ ) o della PaO<sub>2</sub> (incremento  $\geq 4$  mmHg) durante un test cardiopolmonare da sforzo



## Risposta favorevole per stabilizzazione

Presenza di due o più dei seguenti criteri a due controlli consecutivi (3-6 mesi)

- Incremento di TLC o VC = 10% (o < 200 cc)
- Incremento di DLCO (singolo respiro) < 15% (o < 3 ml/min/mmHg)
- Nessuna modificazioni della saturazione di O<sub>2</sub> (incremento < 4%) o della PaO<sub>2</sub> (incremento < 4 mmHg) durante un test cardiopolmonare da sforzo

## Mancata risposta per peggioramento

Presenza dopo sei mesi di terapia di:

- Peggioramento della dispnea da sforzo e della tosse
- Peggioramento del quadro TCAR con comparsa di *honey-combing* o segni di ipertensione polmonare
- Evidente peggioramento funzionale definito da due o più dei criteri seguenti:
  - decremento di TLC o VC  $\geq 10\%$  (o di almeno 200 cc)
  - decremento di DLCO (singolo respiro)  $\geq 15\%$  (o almeno di 3 ml/min/mmHg)
  - peggioramento della saturazione di O<sub>2</sub> (decremento  $\geq 4\%$ ) o della PaO<sub>2</sub> (decremento  $\geq 4$  mmHg) durante un test cardiopolmonare da sforzo