

BOLLETTINO MEDICO

DELL'AZIENDA OSPEDALIERA DI CAREGGI

GIUGNO 2000
Trimestrale

N.16

SUPPLEMENTO ALL'INFO N. 13 - GIUGNO 2000

(numero 4881 registrato il 31/03/99 Tribunale di Firenze)

sommario

14

Sezione 2
LINEE GUIDA

Protocollo diagnostico nelle malattie
polmonari interstiziali diffuse

LINEE GUIDA

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO NELLE MALATTIE POLMONARI INTERSTIZIALI DIFFUSE

Qui vengono presentate le linee guida discusse e approvate tra le UU.OO. interessate dell'AOC che riguardano l'iter diagnostico da seguire per le malattie polmonari interstiziali diffuse. Viene anche proposta la compilazione della scheda del Registro Italiano delle Pneumopatie Infiltrative Diffuse (R.I.P.I.D.) proposta dalla Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (A.I.P.O.); lo scopo principale del Registro è quello di raccogliere i dati epidemiologici relativi alle pneumopatie interstiziali.

U.O. PNEUMOLOGIA I ANDREA LOPES PEGNA CINZIA LO CONTE.

ANAMNESI

Come primo momento del protocollo diagnostico va ribadita l'importanza dell'esecuzione di una accurata anamnesi e di un approfondito esame obiettivo del paziente ogni qual volta si sospetta la presenza di una ILD (*idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) an Interstitial Lung Disease*) sia sulla base della presenza di dispnea da sforzo, sia sul rilievo radiologico di infiltrati interstiziali diffusi bilaterali. Per quanto riguarda l'anamnesi, questa deve approfondire, oltre al momento di insorgenza della sintomatologia dispnoica, la familiarità per interstiziopatie, l'abitudine al fumo, il rischio di infezioni da germi opportunisti (positività per HIV e altre condizioni di immunosoppressione), la storia di neoplasie pregresse o in atto, il rischio professionale e l'attività hobbistica, l'uso di farmaci specialmente se cronico e il rischio di inalazione di allergeni possibili causa di **alveolite allergica estrinseca**. Nella raccolta delle notizie anamnestiche spesso rappresenta una difficoltà l'accurata identificazione di fattori di rischio causa di interstiziopatie da causa lavorativa, da inalazione di allergeni o da **uso di farmaci**; **(agenti citotossici: il gruppo dei farmaci citotossici è immunosoppressori è fra quelli più frequentemente implicati nelle malattie polmonari indotte da farmaci)** per questo può essere di ausilio la rapida consultazione del sito Pneumotox (<http://www.pneumotox.com>) che elenca i farmaci causa di interstiziopatia.

ESAME OBIETTIVO E INDAGINI DI PRIMO LIVELLO

Anche un esame obiettivo accurato può indirizzare verso una diagnosi differenziale. Gli Esami di laboratorio di primo livello che devono essere eseguiti nel considerare una pneumopatia diffusa interstiziale sono rappresentati da: (1. Emocromo con formula, (2. Esame completo delle urine con calciuria, (3. Protidogramma, (4. Creatinemia e azotemia, (5. LDH, (6. Calcemia, (7. ACE, (8. Transaminasi, (9. Test tubercolinico, (10. IgE totali, (11. Precipitine per allergeni considerati nel sospetto di un'alveolite allergica estrinseca (12. Fattore reumatoide (13. Anticorpi antinucleo.

Anche gli esami su elencati possono aiutare in una diagnosi differenziale. I test di funzionalità respiratoria che vanno considerati sono rappresentati dall'esame dei volumi respiratori statici e dinamici che possono confermare la presenza di un quadro restrittivo, dal Transfert per CO, e dall'esame dei gas arteriosi che può evidenziare la presenza di ipossiemia e/o ipocapnia espressione di iperventilazione. Di fronte all'incertezza diagnostica e in presenza di dispnea da attività fisica, può essere utile l'esecuzione di un test da sforzo per valutare l'insorgenza di desaturazione che evidenzia in modo più sensibile, rispetto ad altri test, il danno interstiziale. Indispensabile infine l'esecuzione di un Rx torace per la ricerca degli aspetti reticolari, nodulari e di impegno alveolare, utili elementi per una diagnosi differenziale; importante è anche valutare l'esistenza di riduzione di volume polmonari non presente in quadri quali la LAM o l'Istiocitosi X. Dal confronto con esami precedenti, si possono avere elementi importanti sulla evolutività della ILD. Già dall'anamnesi, dall'esame obiettivo e dalle prime indagini su esposte possiamo porre in diagnosi differenziale la presenza di una cardiopatia da un lato, o di una forma infettiva diffusa o di un quadro neoplastico, dall'altro. Nel primo caso andrà instaurata una terapia cardiologia appropriata ed eseguite le opportune indagini diagnostiche; nel secondo caso sarà consigliata l'esecuzione del Lavaggio Bronco Alveolare (BAL) per esami microbiologici e citoistologici.

TAC DEL TORACE

Solo a questo punto, se non si è avuta una precisazione diagnostica, è utile eseguire la TAC del torace, che dovrà essere eseguita ad alta risoluzione. La TAC torace oltre a guidare il punto di esecuzione del BAL o della TBB (*TBB: Trans Bronchial Biopsy*) che si potranno in seguito rendere necessari, riesce a far fare una diagnosi differenziale in base all'interessamento lobulare e alla distribuzione del danno all'interno del polmone. La TAC può inoltre avvalorare il sospetto clinico della presenza di **alveolite allergica estrinseca (aspetto caratteristico a "carta geografica")** secondaria a causa ambientale o

lavorativa o evidenziare un quadro compatibile con patologia iatrogena. (farmaci) In questi casi sarà utile evitare l'esposizione alle possibili cause e rivalutare il quadro con ulteriore indagine radiologica a distanza di tempo; nel caso di miglioramento o risoluzione, non saranno necessarie ulteriori indagini.

INDAGINI DI SECONDO LIVELLO

Se ancora non è stata ancora formulata una diagnosi viene consigliata l'esecuzione di: **1.** indagini di laboratorio di secondo livello **2.** una scintigrafia polmonare con indicatore positivo (**Gallio 67**) e **3.** eventuali biopsie di altri organi. Gli esami ematochimici di secondo livello sono rappresentati da: **a)** dosaggio degli immunocomplessi serici **b)** markers tumorali e sierologia per virus, batteri o miceti se rimane rispettivamente il sospetto di una forma neoplastica (linfangite cancerigna) o di un quadro infettivo **c)** dosaggio del complemento, **d)** dosaggio degli autoanticorpi (Scl-70-AK, dsDNA-AK, smAK, nRNP-AK, Ro/SSA, La/SSB, cANCA e pANCA, Jo-1-AK) e **e)** CPK e aldolasi nel sospetto di dermatomiosite. A nostro avviso è utile a questo livello eseguire la scintigrafia polmonare con Gallio 67. In effetti la positività scintigrafica, dato che il **Gallio 67** viene captato principalmente dai macrofagi alveolari, si correla con **l'alveolite** o con gli altri segni di infiammazione polmonare anche se questa indagine non è specifica per una particolare pneumopatia interstiziale (può essere positivo ad esempio in corso di sarcoidosi, ma anche nella fibrosi polmonare idiopatica, nella tossicità polmonare da amiodarone, **o da farmaci citotossici**, nelle pneumoconiosi ecc.) e può risultare positiva anche in corso di forme infettive (Pneumocystis carinii e TBC). In corso di sarcoidosi si può avere captazione non solo a livello ilare polmonare (**quadro "lambda"**) ma anche a livello delle ghiandole parotidi (**quadro "panda"**) e delle ghiandole lacrimali orientando verso la diagnosi di questa malattia granulomatosa. La biopsia di lesioni cutanee, del muscolo, del seno/setto nasale o del rene può confermare il sospetto diagnostico di malattie sistemiche con interessamento multiorgano come ad esempio la sclerodermia, la dermatomiosite, la granulomatosi di Wegener, la sindrome di Goodpasture.

BAL E BIOPSIA TRANSBRONCHIALE

Se non è stata identificata una malattia sistemica che possa spiegare l'ILD, viene consigliata, a questo punto l'esecuzione del Lavaggio Bronco Alveolare e/o della Biopsia Transbronchiale. Il BAL eseguito per esame citologico, immunologico e per i metalli (con particolari metodiche) può essere d'ausilio nella diagnosi differenziale. L'ottenimento di campioni biotici per via transbronchiale in corso di fibrobroncosopia è una metodica sicura, ma i piccoli campioni permettono una diagnosi di certezza in solo il 25% dei casi. **La TBB (TBB: Trans Bronchial Biopsy)** è indicata nelle forme broncocentriche delle ILD quali la Sarcoidosi, la Istiocitosi X; in questi casi la TBB associata al BAL permette di ottenere materiale diagnostico nell'80% dei casi. Per la biopsia polmonare transbronchiale (TBL) importante è prelevare del materiale con la presenza di alveoli; questo può non essere necessario per fare diagnosi di malignità o di granulomi. Nel caso in cui il prelievo della TBB non sia significativo è indicata la sua eventuale ripetizione.

BIOPSIA POLMONARE

Quando la diagnosi rimane non chiarita dal quadro clinico, in paziente sintomatico o compromesso funzionalmente con segni radiologici o funzionali di ILD, la biopsia polmonare dovrebbe essere considerata come esame diagnostico finale. **La Biopsia polmonare è eseguita a cielo aperto** o più spesso, oggi, in videotoracosopia (**VATS: Video Assisted Thoracoscopèic Surgery**) in quanto questa metodologia ha permesso di ridurre i tempi di degenza e la morbilità a carico dei pazienti, fornendo la stessa quantità di tessuto ed un numero confrontabile di campioni biotici rispetto alla tecnica a cielo aperto. La scelta della sede biotica (quando il processo sembra essere relativamente uniforme e diffuso **sono sufficienti 2 – 4** campioni da sedi diverse) deve essere guidata da HRCT. **Le biopsie devono essere eseguite in diverse sedi dove il parenchima è apparentemente normale per evitare prelievi dove è ovvio riscontrare fibrosi e cicatrici. Da evitare biopsie alla lingua e al lobo medio dato che questi sono spesso interessati o da congestione passiva o da flogosi e cicatrici dovute a patologia riferita anche alla IPF.** G. Raghu ha così sintetizzato le indicazioni alla biopsia polmonare: nei soggetti < 65a. che non hanno ottenuto una diagnosi specifica con l'inquadramento clinico e con indagini non invasive se è presente compromissione funzionale o la ILD è sintomatica per escludere istologicamente altre forme interstiziali diverse da IPF che possono essere suggerite da: **1.** Storia di febbre, dimagrimento, sudorazione, emottisi **2.** Storia familiare di apparente ILD **3.** Sintomi e segni riferiti a vasculiti periferica **4.** Storia di pneumotorace (specialmente se ricorrente) **5.** Segni radiologici atipici di IPF: a Rx standard interessamento ai lobi superiori; lesioni nodulari/a chiazze, sottosegmentarie sovrapposte a quadro

interstiziale; associata adenopatia ilare/mediastinica, versamento pleurico, aderenze pleuriche, **strie di Kerley B** 6. Rx torace normale 7. Manifestazioni extrapolmonari non spiegate (con sierologia negativa, ANCA neg., GBMA neg. in quadro clinico appropriato) 8. Ipertensione polmonare non spiegata 9. Non spiegata cardiomegalia alla presentazione malattia rapidamente progressiva (per aspetti funzionali o obiettivi) rapido deterioramento/nuovi sintomi con nuove anomalie radiologiche in aree focali in paziente con ILD radiologicamente stabile per confermare o escludere certe malattie professionali e per giustificare l'inizio di protocolli terapeutici combinati o nuovi. **Col prelievo bioptico** devono essere eseguiti i seguenti esami: 1. Prelievo sterile per esame batteriologico e virologico, 2. Prelievo fissato in formalina 10% (colorazione ematossilina/eosina), 3. Prelievo fissato in soluzione per possibile immunofluorescenza, 4. Prelievo fissato in gluteraldeide per microscopio Elettronico, 5. Criopreservato per successivi/potenziati studi immunologici e molecolari.

SCINTIGRAFIA CON DTPA

Se non esiste l'indicazione alla conferma bioptica, ma rimane il sospetto di interstiziopatia, è, a nostro avviso, utile eseguire la scintigrafia di inalazione con **DTPA (99Tc-dietilene-triamino - pentacetato)**. La clearance del DTPA nebulizzato inalato permette di identificare i casi di IPF precoci ed ha anche un valore prognostico. La velocità della clearance dell'isotopo attraverso il polmone dipende dall'integrità della barriera alveolo-capillare: una clearance abnormemente rapida, in soggetti non fumatori o ex fumatori, indica una perdita dell'integrità della barriera. Nel caso l'indagine risulti significativa è utile continuare a seguire il paziente in follow-up.

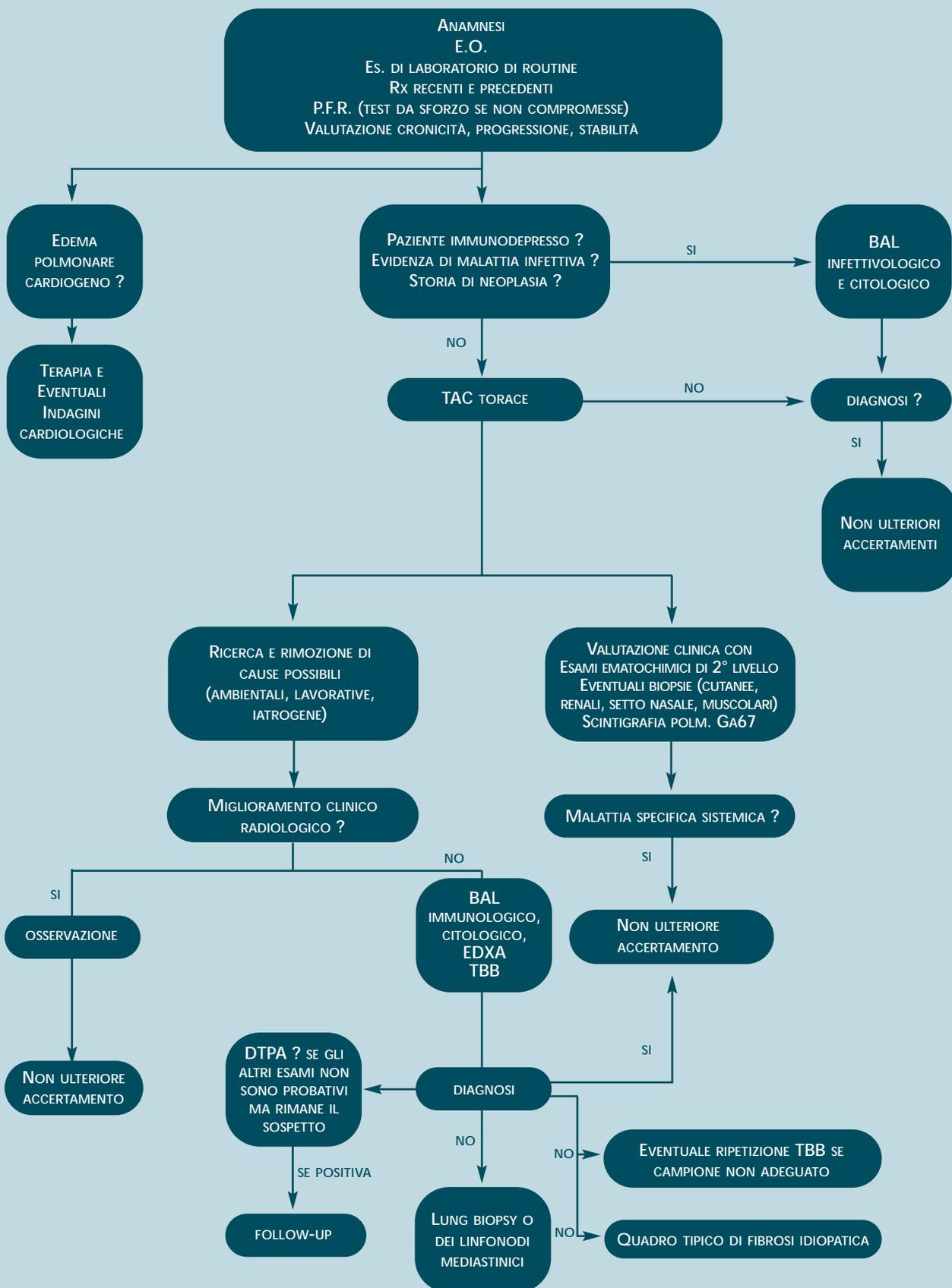
SCHEDE R.I.P.D.

Al protocollo diagnostico delle Malattie Polmonari Diffuse Interstiziali (**Fig. 1**) alleghiamo anche la **scheda Registro Italiano delle Pneumopatie Infiltrative Diffuse (R.I.P.I.D.) (Tab. 1)** dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (A.I.P.O.) (**Tab. 1**); lo scopo principale del Registro è quello di raccogliere i dati epidemiologici relativi alle pneumopatie interstiziali. Una prima fase, attraverso una semplice scheda, permetterà di ottenere le caratteristiche essenziali per ogni singolo caso; in una seconda fase la richiesta di notizie, sarà estesa alla documentazione clinicoradiologica, istologica e terapeutica per studi mirati. L'indagine è estesa a tutti gli pneumologi e gli internisti con interessi pneumologici e coinvolgerà i gruppi di studio dell'AIPO, con particolare riguardo i **Gruppi Lavaggio Bronco-Alveolare** ed Indagini Biologiche in Pneumologia, Endoscopia Toracica, Problemi Clinici ed Epidemiologia. La scheda compilata può essere indirizzata al Dr. Lopes Pegna e Dr.ssa Lo Conte (I.U.O. di Pneumologia) (Fax 055/4277348 E-mail: andrlope@tin.it) che si farà carico di recapitarla al centro raccolta dati di Pavia: Dott. Carmine Tinelli, Servizio di Biometria ed Epidemiologia Clinica, IRCCS S. Matteo, 27100 Pavia. Fax 0382 / 502505-7 E Mail: ctinelli@smatteo.pv.it.

BIBLIOGRAFIA

(1. Raghu G. Interstitial lung disease: A diagnostic approach. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 909 – 914 (2. Katzenstein ALA, L. Myers L. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301 – 1315 (3. Liebow A. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res* 1975; 8: 1 – 31 (4. Coultas DB, Zumwalt RE, Black W, Sobonya RE. Epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967 – 972 (5. Rizzato G, Bariffi F. Inchiesta Epidemiologica sulle interstiziopatie polmonari in Italia: dati e risultati a macchia di leopardo. *L'Internista* 1999; 7: 20 – 24 (6. J. Olson e Coll. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1538 – 1548 (7. Du Bois RM. Diffuse Lung Disease: An Approach to Management. *BMJ* 1994; 309: 175 – 179 (8. Reynolds HY. Diagnostic and Management Strategies for Diffuse Interstitial Lung Disease. *CHEST* 1998; 113: 192 – 202 (9. The Diffuse Parenchymal Lung Disease Group. The diagnosis assessment, and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999; 54 (Suppl 1): S1 - S30 (10. Shwarz M. Approach to the understanding, diagnosis and management of interstitial lung disease in: Shwarz M, King T, eds. *Interstitial lung disease. Canada: B. C. Decker, Hamilton, 1998: 3 – 30 (11. Sperber M., Novak D. Environmental Lung Disorders in Sperber M. eds. Diffuse Lung Disorders. Great Britain: Springer-Verlag, London, 1999: 141 – 184 (12. Newman L.S., Maier L.A., Nemery B. Interstitial Lung disorders due to Beryllium and Cobalt in: Shwarz M, King T, eds. *Interstitial lung disease. Canada: B. C. Decker, Hamilton, 1998: 367 – 392 (13. M. Selman. Hypersensitivity Pneumonitis in: Shwarz M, King T, eds. *Interstitial lung disease. Canada: B. C. Decker, Hamilton, 1998: 393 – 422 (14. Lynch D, Gamsu G. Imaging of diffuse parenchymal lung diseases in: Shwarz M, King T, eds. *Interstitial lung disease. Canada: B. C. Decker, Hamilton, 1998: 71 – 101 (15. Loddenkemper R. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen bei diffusen Lungenkrankheiten. *Pneumologia* 1993; 47: 473 – 478 (16. Colby T.V., Swensen S.J. Anatomic Distribution and Histopathologic Patterns in Diffuse Lung Disease: Correlation with HRTC. *Journal of Thoracic Imaging*, 1996; 11: 1 - 26****

(FIG. 1) Protocollo diagnostico nelle malattie polmonari interstiziali diffuse



REGISTRO ITALIANO PNEUMOPATIE INFILTRATIVE DIFFUSE - AIPO - SIMER - WASOG
(se possibile utilizzare sempre la stessa dizione)

CENTRO DI PROVENIENZA: _____

MEDICO REFERENTE: _____ **TEL** _____ / _____

DATA DI COMPILAZIONE: (GIORNO/MESE /ANNO) _____ / _____ / _____

INFORMAZIONI SUL CASO DA SEGNALARE (COMPILARE O BARRARE LA/LE VOCI CHE INTERESSANO)

DATI SOCIO-ANAGRAFICI

IDENTIFICAZIONE: (ultime due lettere di cognome e nome) _____ | **DATA DI NASCITA:** _____ / _____ / _____

SESSO: F M **RAZZA:** CAUCASICA ARABA NERA ASIATICA ALTRO: _____

SCOLARITÀ(ANNI STUDIO) _____ **STATO DI VITA** VIVENTE DECEDUTO (_____ / _____ / _____) NON SO _____

ABITUDINI AL FUMO

FUMATORE (N PACCHETTI AL GIORNO) _____ DA:(ETA DI INIZIO) _____
NON FUMATORE EX FUMATORE (> 3 ANNI) DA:(ETA DELL'INTERRUZIONE) _____

DATI CLINICI

DIAGNOSI (V. SOTTO) N° _____ (SE ALTRO: _____) **ANNO DI DIAGNOSI:** _____

1 MALATTIE POLMONARI EOSINOFILE IDIOPATICHE: 1a. Polmonite Eosinofila Idiopatica cronica - 1b. Polmonite Eosinofila Idiopatica acuta
1c. Sindrome Idiopatica Ipereosinofila (manifestazioni polmonari) - 2 VASCULITI POLMONARI: 2a. Sindrome di Wegener - 2b. Poliangeite Microscopica - 2c. Sindrome di Churg-Strauss - 2d. Altre (Bechet, Takayasu, etc) 3 BRONCHIOLITI: - 3a. BOOP 3b. Bronchiolite Obliterante con Ostruzione delle Vie Aeree - 3c. Panbronchioliti - 4 SINDROMI EMORRAGICHE ALVEOLARI: 4a. Sindrome di Goodpasture - 4b. Capillarite Polmonare Isolata - 4c. Emosiderosi Polmonare - 5 LINFANGIOLEIOMIOMATOSI: 5a. Linfangioleiomiomatosi - 5b. Manifestazioni Polmonari di Sclerosi Tuberosa - 6 LINFANGIOMATOSI ED ALTRI DISORDINI LINFATICI - 7 PROTEINOSI ALVEOLARE: 7a. Proteinosi Alveolare Primitiva 7b. Proteinosi Alveolare secondaria ad altre condizioni - 8 AMILOIDOSI POLMONARE (include Amiloidosi Parenchimale, Tracheobronchiale, Mediastinica e Pleurica) - 9 ISTIOCITOSI X - 10 FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA: 10a. Polmonite Interstiziale Usuale - 10b. Polmonite Interstiziale Desquamativa - 10c. Polmonite Interstiziale Acuta - 10d. Polmonite Interstiziale Non Specifica - 10e. Fibrosi Polmonare Idiopatica Familiare - 11 FISTOLA ARTERIOVENOSA POLMONARE: 11a. Associata a Telangectasia Emorragica Ereditaria - 11b. Solitaria - 12 MICRO-LITIASI ALVEOLARE - 13 LINFOMI POLMONARI PRIMITIVI: 13a. Linfoma Polmonare Tipo MALT - 13b. Granulomatosi Linfomatoide - 13c. Altri - 14 SARCOIDOSI - 15 POLMONITE DA IPERSENSIBILITÀ - 16 MANIFESTAZIONI POLMONARI DI MALATTIE SISTEMICHE: 16a. Malattie Infiammatorie dell'Intestino - 16b. Sindrome Epatopolmonare - 16c. Neurofibromatosi - 16d. Sclerodermia - 17 ALTRE MALATTIE: 17a. Polmoniti Iatrogene - 17b. Granulomatosi Broncocentrica - 17c. Papillomatosi Tracheobronchiale - 17d. Aspergilloso Cronica Necrotizzante - 17e. Leiomiomatosi Multipla - 17f. Emangioendotelioma Epiteliode Polmonare Primario - 17g. Altro.

DIAGNOSI ISTOLOGICA SI NO **SINTOMI DI ESORDIO:** (MAX TRE) 1) _____ 2) _____ 3) _____

FAMILIARITÀ SI NO

CAUSA DELLA PNEUMOPATIA INFILTRATIVA DIFFUSA

DOCUMENTATA PRESUNTA (SPECIFICARE) _____ SCOSCIUTA

METODICHE DIAGNOSTICHE:

CLINICO-RADIOLOGICA HRCT BAL
BIOPSIA TRANSBRONCHIALE BIOPSIA CHIRURGICA: TORACOSCOPIA MEDICA
VATS TORACOTOMIA MEDIASTINOSCOPIA
BIOPSIA LINFONODALE PERIFERICA AUTOPSIA ALTRO: (SPECIFICARE) _____

FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA (AL MOMENTO DELLA DIAGNOSI OPPURE INDICARE DATA: _____ / _____ / _____)

NORMALE RESTRITTIVA (vc<80%) OSTRUTTIVA (FEV1/FVC<70%)
MISTA

ALTERAZIONE DI (AL MOMENTO DELLA DIAGNOSI OPPURE INDICARE DATA: _____ / _____ / _____)

DLCO DLCO/VA (% RISPETTO AL PREDETTO)
PAO2 PACO2 SATURAZIONE O2