

Polmonite interstiziale con caratteristiche autoimmuni (IPAF)

Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF)



Riassunto

Le pneumopatie infiltrative diffuse idiopatiche (*Idiopathic Interstitial Pneumonias, IIPs*) sono un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da infiammazione e/o fibrosi dell'interstizio polmonare. Le IIPs sono, talora, associate a malattie del tessuto connettivo (*Connective Tissue Diseases, CTDs*). Almeno il 10% delle malattie interstiziali idiopatiche restano non classificate (*Unclassifiable-Interstitial Lung Diseases, U-ILDs*), in quanto non corrispondono agli attuali criteri diagnostici. Alcuni di questi casi sono rappresentati da pazienti che mostrano alcune manifestazioni autoimmuni, ma insufficienti per soddisfare gli attuali criteri classificativi delle CTDs. Il termine polmonite interstiziale con caratteristiche autoimmuni (*Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features, IPAF*) è stato recentemente proposto per questo particolare sottogruppo di pazienti con IIP. La *European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force on Undifferentiated Forms of Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease* è stata creata per trovare un consenso per quanto riguarda i criteri di nomenclatura e classificazione per i pazienti con IIP e alcuni elementi aspecifici di autoimmunità. La Task Force propone il termine "polmonite interstiziale con caratteristiche autoimmuni" e offre criteri di classificazione basati sulla presenza di una combinazione di caratteristiche organizzate in tre domini: un dominio clinico costituito da specifiche caratteristiche extra-toraciche, un dominio sierologico costituito dal riscontro di autoanticorpi specifici, e un dominio morfologico che comprende l'*imaging* toracica, caratteristiche istopatologiche e fisiopatologiche polmonari. La definizione di IPAF dovrebbe essere usata per identificare gli individui con diagnosi di IIP e caratteristiche suggestive, ma non diagnostiche per CTD. Il termine IPAF si riferisce ad una nuova "categoria di ricerca" (*research entity*) che gli autori auspicano possa permettere in futuro di identificare una coorte più uniforme di pazienti fornendo le basi per le future indagini di ricerca.

Summary

Idiopathic Interstitial Pneumonia (IIPs) are a heterogeneous group of disorders characterized by inflammation and/or fibrosis of the lungs including the IIP associated to Connective Tissue Diseases (CTDs). A number of patients are recognized as Unclassifiable ILD (U-ILD), because of the inability to reach a definite diagnosis. Some of these patients show autoimmune manifestations that not fulfill the classification criteria for CTD. The term Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) has been recently proposed for this particular IIP subset. The "European Respiratory Society/American Thoracic Society Task Force on Undifferentiated Forms of Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease" was formed to create consensus regarding the nomenclature and classification criteria for patients with IIP and features of autoimmunity. The task force proposes the term "interstitial pneumonia with autoimmune features" and offers classification criteria organized around the presence of a combination of features from three domains: a clinical domain consisting of specific extra-thoracic features, a serologic domain consisting of specific autoantibodies, and a morphologic domain consisting of specific chest imaging, histopathologic or pulmonary physiological features. A designation of IPAF should be used to identify patients with IIP and features suggestive of, but not definitive for, a CTD. The definition of IPAF allows to identify a more uniform cohort of patients on which further research can be conducted.

Introduzione

Alcuni pazienti affetti da polmonite interstiziale idiopatica (*Idiopathic Interstitial Pneumonia, IIP*), presentano tratti, spesso sfumati, suggestivi per patologia autoim-

mune sottostante. Tali reperti, tuttavia, non sono tali da soddisfare i criteri diagnostici necessari per una diagnosi certa di patologia del connettivo (*Connective Tissue Disease, CTD*)^{1,2}.

In alcuni di questi pazienti tali caratteri-

Giuseppina Bertorelli¹ (foto)
Elisa Sbarbada²
Ernesto Crisafulli¹
Marina Aiello¹
Roberta Pisi¹
Elisabetta Teopompi¹
Veronica Alfieri¹
Massimo Corradi²
Alfredo Antonio Chetta¹

¹ Unità di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; ² Unità di Medicina del Lavoro, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma

Parole chiave

Malattie polmonari interstiziali • Polmonite interstiziale con caratteristiche autoimmuni • Patologie del tessuto connettivo • Polmonite interstiziale idiopatica

Key words

Interstitial lung diseases • Interstitial pneumonia with autoimmune features • Connective tissue diseases • Idiopathic interstitial pneumonia

Ricevuto il 24-1-2017.

Accettato il 10-3-2017.



Giuseppina Bertorelli
Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma
via Gramsci, 14
Padiglione Rasori
43126 Parma
giuseppina.bertorelli@unipr.it

stiche si manifestano in assenza di positività sierologica, mentre in altri l'unico dato suggestivo per CTD è il riscontro di un autoanticorpo altamente specifico. In altri pazienti le caratteristiche radiologiche o istopatologiche suggeriscono una sottostante CTD, ma mancano reperti extra toracici e sierologici. Fisher descrive alcuni di questi pazienti con un termine molto evocativo che potremmo tradurre come "IIP in odore di autoimmunità" ².

Alcuni pazienti affetti da polmonite interstiziale idiopatica presentano tratti suggestivi per patologia autoimmune sottostante, talvolta in assenza di positività sierologica.

In passato sono stati proposti diversi termini e criteri nel tentativo di classificare queste entità. Si è parlato di "Undifferentiated CTD associated ILD" (UCTD-ILD) ³, "Lung-dominant CTD" ² e "Autoimmune-featured ILD" ⁴. Nessuno di questi è mai stato universalmente accettato. A questo fine l'European Respiratory Society (ERS) e l'American Thoracic Society (ATS) hanno costituito la "Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD" composta da pneumologi, reumatologi, radiologi toracici e patologi polmonari per cercare di definire un insieme di caratteristiche tali da riunire tutti questi pazienti sotto un'unica diagnosi. È stato coniato l'acronimo IPAF (*Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features*) evitando accuratamente di parlare di patologie del tessuto connettivo, in quanto in questi soggetti manca, appunto, la possibilità di fare una diagnosi di pertinenza strettamente reumatologica ¹.

Scopo della presente rassegna è quello di trattare le varie problematiche cliniche di recente emerse relativamente alla cosiddetta polmonite interstiziale con caratteristiche autoimmuni (IPAF).

Criteri classificativi e diagnostici

I criteri di classificazione sono organizzati in tre domini. Il primo dominio è clinico e comprende le caratteristiche specifiche extratoraciche, il secondo dominio è sierologico, ed il terzo dominio è morfologico e comprende l'*imaging* toracica, le caratteristiche istopatologiche e la fisiopatologia polmonare.

I criteri di classificazione sono organizzati in tre domini: clinico, sierologico e morfologico.

Per la diagnosi (Tabella I) è fondamentale documentare a priori la presenza di una polmonite interstiziale tramite tomografia computerizzata ad alta risoluzione (*High-Resolution Computed Tomography*, HRCT) e/o biopsia chirurgica del polmone, escludere altre cause di polmonite interstiziale e verificare l'assenza di criteri

diagnostici per una patologia reumatica. Per essere poi classificata come IPAF la IIP deve presentare almeno una caratteristica appartenente ad almeno due differenti domini ¹.

Per essere classificata come IPAF la IIP deve presentare almeno una caratteristica appartenente ad almeno due differenti domini.

Nel dominio clinico ritroviamo le caratteristiche cliniche che fanno sospettare la presenza di una patologia reumatica sottostante. Ricercheremo la presenza del fenomeno di *Raynaud*, teleangectasie palmari, edema, fissurazioni o ulcere dell'estremità distali delle mani, eritema fisso della superficie estensoria delle dita ed altri tratti caratteristici di diverse patologie reumatologiche.

Nel dominio clinico ritroviamo le caratteristiche cliniche che fanno sospettare la presenza di una patologia reumatica sottostante.

In questo gruppo non vengono inclusi fattori demografici, quali età e sesso, o altre caratteristiche non specifiche come mialgie, artralgie, fotosensibilità, ulcere orali. Di fondamentale importanza è un'accurata anamnesi ed un accurato esame obiettivo da parte del clinico ¹.

Nel dominio sierologico si ricercano autoanticorpi circolanti specifici, noti per essere associati a patologie del tessuto connettivo.

Nel dominio sierologico si ricercano autoanticorpi circolanti specifici, noti per essere associati a patologie del tessuto connettivo. Il riscontro di Anticorpi Antinucleo (ANA) a basso titolo, Fattore Reumatoide (FR) a basso titolo, velocità di eritrosedimentazione, proteina C reattiva e creatina fosfochinasi, per la loro scarsa specificità, non è utile alla diagnosi di IPAF ¹. Al contrario, come indicato dalle linee guida, il dosaggio degli ANA è considerato significativo se positivo con titolo uguale o maggiore 1:320, con pattern di colorazione di tipo omogeneo o *speckled*. Indipendentemente dal titolo, la positività degli ANA è considerata un criterio valido per la diagnosi di IPAF quando il *pattern* di colorazione è nucleolare o centromerico. Questi ultimi *pattern* sono fortemente associati con la diagnosi di sclerosi sistemica ⁵. Parimenti, il FR viene considerato come criterio di inclusione nella diagnosi di IPAF solo se presente ad alto titolo (maggiore o uguale a due volte il valore limite superiore di normalità). Una positività a basso titolo degli ANA con *pattern* omogeneo o *speckled* e del FR a basso titolo non sono considerati utili ai fini diagnostici poiché possia-

Tabella 1. Criteri di classificazione per IPAF (da Fisher et al., 2015 ¹, mod.).

Prerequisiti	<ul style="list-style-type: none"> • Presenza di polmonite interstiziale (HRCT o biopsia chirurgica polmonare) e • Esclusione di cause eziologiche alternative e • Assenza di criteri per una diagnosi di connettivopatia, e 		
Almeno una caratteristica di almeno due domini seguenti:			
Dominio clinico	<ul style="list-style-type: none"> • Fissurazioni digitali distali (ad es. mani da meccanico) • Ulcerazione delle punte delle dita • Artrite infiammatoria o rigidità mattutina poliarticolare $\geq 60'$ • Teleangectasia palmare • Fenomeno di <i>Raynaud</i> • Edema digitale inspiegabile • <i>Rash</i> fisso sulla superficie estensoria delle dita inspiegabile (segno di Gottron) 		
	<ul style="list-style-type: none"> • ANA $\geq 1:320$ con pattern diffuso, <i>speckled</i>, omogeneo, o ANA con <i>pattern</i> nucleolare (qualsiasi titolo) o ANA con <i>pattern</i> centromerico (qualsiasi titolo) • Fattore reumatoide ≥ 2 il valore limite superiore • Anti-CCP (<i>Anti-Cyclic Citrullinated Peptide</i>) • Anti-dsDNA (<i>Anti-double-strain DNA</i>) • Anti-Ro (SS-A) • Anti-La (SS-B) • Anti-ribonucleoproteina • Anti-Smith • Anti-topoisomerasi (Scl-70) • Anti-tRNA sintetasi (ad es. Jo-1, PL-7, PL-12, altri: EJ, OJ, KS, Zo, tRS) • Anti-PM-Scl • Anti-MDA-5 		
	Dominio morfologico	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pattern</i> radiologici tramite HRCT 	<ul style="list-style-type: none"> • NSIP • OP • NSIP con sovrapposizione di OP • LIP
			<ul style="list-style-type: none"> • NSIP • OP • NSIP con sovrapposizione di OP • LIP
			<ul style="list-style-type: none"> • Aggregati linfoidi interstiziali con centri germinali • Infiltrazione linfoplasmacitica diffusa (con o senza follicoli linfoidi)
			<ul style="list-style-type: none"> • Ispessimento od effusione pleurico inspiegabile • Ispessimento od effusione pericardico inspiegabile
		<ul style="list-style-type: none"> • Caratteristiche istopatologiche ottenute tramite biopsia chirurgica polmonare 	<ul style="list-style-type: none"> • Patologia intrinseca delle vie aeree inspiegabile (tramite PFP, <i>imaging</i>, patologia) • Vasculopatia polmonare inspiegabile
<ul style="list-style-type: none"> • Plurimo coinvolgimento del compartimento (in aggiunta alla polmonite interstiziale) 			<ul style="list-style-type: none"> • Vasculopatia polmonare inspiegabile
<ul style="list-style-type: none"> • Plurimo coinvolgimento del compartimento (in aggiunta alla polmonite interstiziale) 			<ul style="list-style-type: none"> • Vasculopatia polmonare inspiegabile
<ul style="list-style-type: none"> • Plurimo coinvolgimento del compartimento (in aggiunta alla polmonite interstiziale) 			<ul style="list-style-type: none"> • Vasculopatia polmonare inspiegabile

mo rinvenirli in buona parte dei pazienti non reumatologici, nella popolazione in buona salute, soprattutto se anziana ⁵⁻⁷. Anche se la positività degli ANCA (*Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies*) è, talora, presente nelle polmoniti interstiziali ed in particolare nella polmonite interstiziale usuale (*Usual Interstitial Pneumoniae*, UIP) ⁸, tale reperto non viene utilizzato per la diagnosi di IPAF poiché è da considerarsi maggiormente collegato alle vasculiti e non alle patologie del tessuto connettivo associate a patologie interstiziali del polmone (CTD-ILD). Per tutti gli altri autoanticorpi qualsiasi valore maggiore del limite superiore di normalità è da considerarsi un criterio valido ¹.

Il dominio morfologico comprende al suo interno tre sezioni distinte: *pattern* di polmonite interstiziale suggeriti dalla HRCT del torace, caratteristiche istopatolo-

giche identificate dalla biopsia chirurgica del polmone, coinvolgimento toracico multicompartimentale ¹.

Il dominio morfologico comprende tre aspetti: pattern HRCT di polmonite interstiziale, caratteristiche istopatologiche identificate dalla biopsia polmonare, coinvolgimento toracico multicompartimentale.

I *pattern* di polmonite interstiziale suggeriti dalla HRCT del torace ed inclusi nei criteri dell'IPAF sono rappresentati da polmonite interstiziale non specifica (*Non-Specific Interstitial Pneumonia*, NSIP), polmonite organizzativa (*Organizing Pneumonia*, OP), NSIP con OP, polmonite interstiziale linfoide (*Lymphocytic Inter-*

stitial Pneumonia, LIP) ¹. Questi *pattern* radiologici si rinvencono facilmente nelle CTD-ILD e la loro presenza deve far sorgere il sospetto di una patologia autoimmune sottostante ⁹. Il *pattern* radiologico di UIP non è stato incluso tra i criteri morfologici utili alla diagnosi di IPAF poiché, anche se è presente in alcune patologie reumatiche (in particolare nell'artrite reumatoide) ¹⁰, di per sé il solo riscontro di UIP non è correlato al rischio di sviluppare una CTD ¹.

In questo sottogruppo sono analizzate le caratteristiche istopatologiche identificate tramite biopsia polmonare e dimostrate essere strettamente associate alle patologie del connettivo, ma che tuttavia non sono diagnostiche per esse ¹¹. Comprende i *pattern* primari di NSIP, OP e LIP e le caratteristiche secondarie di aggregati linfoidi interstiziali con centri germinali e diffuse infiltrazioni linfoplasmacellulare con o senza follicoli linfoidi. Parimenti ai reperti radiologici di UIP, anche il riscontro di *pattern* istopatologici di UIP non rientra tra i criteri diagnostici di IPAF poiché non incrementa la probabilità di diagnosi di CTD ¹.

Parimenti ai reperti radiologici di UIP, anche il riscontro di pattern istopatologici di UIP non rientra tra i criteri diagnostici di IPAF poiché non incrementa la probabilità di diagnosi di CTD.

Viene, inoltre, considerato anche il coinvolgimento toracico multicompartimentale. Spesso in pazienti con CTD si riscontrano anche altre manifestazioni patologiche toraciche ^{9,11}, tra cui alterazioni inspiegabili delle vie aeree, della pleura e del pericardio.

- **Patologie intrinseche delle vie aeree non spiegabili:**
in diverse CTD riscontriamo processi infiammatori e fibrotici che coinvolgono le piccole vie aeree. La bronchiolite obliterante (costrittiva) (*Obliterative Bronchiolitis*, OB) e la polmonite organizzativa criptogenetica (*Cryptogenic Organizing Pneumonia*, COP) sono ben note, anche se rare, complicazioni di artrite reumatoide e di altre CTD. Anche le bronchiectasie sono state descritte in pazienti con CTD ¹². La loro presenza in pazienti con polmonite interstiziale potrebbe indicare un processo autoimmune misconosciuto. Si valutano le prove di funzionalità polmonare (volume residuo, FEV₁, indice di *Tiffenau*, resistenze polmonari), *imaging* HRCT (*pattern* di attenuazione a mosaico, *air trapping*, pareti bronchiali ispessite, bronchiectasie) ¹², reperti istopatologici (bronchiolite follicolare o costrittiva) ¹¹.
- **Vasculopatie polmonari non spiegabili:**
l'ipertensione polmonare pre-capillare (gruppo 1: ipertensione arteriosa polmonare; gruppo 1': patologia polmonare veno-occlusiva; gruppo 3: ipertensione polmonare dovuta a patologia cronica polmonare e/o ipossia) è spesso associata alle CTD, in particolare alla connettivite mista ed alla sclerosi

sistemica ¹². La sua presenza non è diagnostica di CTD, ma si osserva spesso nelle IIP ¹³. In caso di riscontro di ipertensione polmonare del gruppo 1 in una IIP (pressione polmonare arteriosa media misurata con cateterismo cardiaco destro superiore a 35 mmHg) si deve considerare una CTD come possibile causa sottostante ¹. La diagnosi di ipertensione polmonare richiede il cateterismo cardiaco destro. Tecniche meno invasive, ma meno accurate, sono l'ecocolor Doppler cardiaco transtoracico e le indagini per valutare la presenza di malattia vascolare polmonare precoce come un inspiegabile ed esageratamente basso trasferimento dei gas rapportato al volume alveolare ed una desaturazione ossiemoglobinica marcata durante l'esercizio fisico e/o il sonno ¹².

- **Ispessimenti o versamenti pleurici o pericardici non spiegabili:**

un'inflammatione delle sierose del cuore o del polmone sono spesso presenti nelle CTD e possono essere la spia di un processo autoimmune. Un loro ispessimento o un versamento documentato alla HRCT ⁹ o all'*imaging* con ultrasuoni, o una pleurite alla biopsia polmonare vanno considerati come un plurimo coinvolgimento toracico e sono compatibili, benché non diagnostici, di un processo autoimmune sistemico sottostante ¹.

Fenotipo IPAF e storia naturale

Nel recentissimo lavoro retrospettivo e monocentrico, Chartrand et al. ¹⁴ hanno descritto il fenotipo e la storia naturale di una coorte di pazienti che rispondeva ai criteri diagnostici di IPAF. Su 56 pazienti seguiti da un reumatologo esperto in ILD tra il 2008 ed il 2014, la maggior parte erano donne caucasiche (89%, non ispaniche 94,6%), nella sesta decade di età (età media 54,6 ± 10,3 anni), non fumatrici. Le caratteristiche cliniche più frequentemente riscontrate erano il fenomeno di *Raynaud* (39%), le fissurazioni digitali distali (29%), il segno di Gottron (18%) e l'artropatia infiammatoria (16%). Per quanto riguarda la sierologia, gli autoanticorpi identificati più frequentemente erano ANA (48%), anti-Ro (SSA) (43%), anti-tRNA-sintetasi (36%). Alla HRCT i reperti più frequenti erano NSIP (57%) ed NSIP con OP (18%). Il *pattern* UIP fu riscontrato solo nel 9% dei pazienti. In soggetti sottoposti a biopsia polmonare chirurgica è stata evidenziata la presenza del *pattern* NSIP nel 33% e di NSIP con OP nel 22%. Per quanto riguarda i criteri diagnostici, ricordiamo che per effettuare la diagnosi sono necessarie almeno una caratteristica di almeno due domini differenti. Nello studio di Chartrand et al. ¹⁴ il 52% dei soggetti manifestava almeno una caratteristica di ognuno dei tre domini, il 37,5% aveva almeno una caratteristica sia del dominio sierologico che di quello morfologico e solo il 2% (un singolo soggetto dello studio) aveva una sola caratte-

ristica per il dominio clinico ed una sola del dominio sierologico. Tutti i pazienti sono stati trattati con terapia immunosoppressiva. L'81,8% ha ricevuto una terapia con steroidi in combinazione con un risparmiatore di steroide, nel 76,4% dei casi si trattava di mofetil micofenolato. Per quanto riguarda la storia naturale della patologia, le prove di funzionalità respiratoria prima del trattamento dimostravano un lieve quadro restrittivo con una moderata riduzione del fattore di trasferimento del CO. La FVC% si mostrava stabile durante tutto il periodo. Durante il periodo di osservazione non si sono verificate né morti né evoluzioni verso una CTD caratterizzabile¹⁴.

In un altro recente studio retrospettivo condotto da Oldham et al.¹⁵ sono stati applicati i criteri per IPAF ai pazienti seguiti dal 2006 al 2014 all'Università di Chicago con diagnosi di CTD indifferenziata associata ad ILD (UCTD-ILD). Da questo gruppo è stato estrapolato un sottogruppo di 144 soggetti rispondenti ai criteri IPAF. L'età media era 63,2 anni, il 52,1% erano donne, caucasiche non ispaniche (71%). Comuni comorbidità erano reflusso gastroesofageo (53%), ipotiroidismo (19%), diabete mellito (12%) e coronaropatia (22%). Il 55% era non fumatore ed il 32% al momento della valutazione stava assumendo una terapia steroidea sistemica. All'auscultazione polmonare l'89% dei soggetti presentava crepitii. Il 54,6% dei pazienti alla HRCT ed il 73,5% dei pazienti sottoposti a biopsia polmonare presentavano un pattern UIP. Il 14,6% dei soggetti presentava per la diagnosi una combinazione di elementi dei domini clinici e sierologici, l'8,3% di elementi dei domini clinico e morfologico, il 50,7% di elementi sierologici e morfologici ed il 26,4% di tutti e tre i domini. Particolare è il riscontro in più del 75% dei casi della combinazione di elementi sierologici e morfologici in chi all'epoca era stato identificato come COP/NSIP ed IPF. In questi pazienti le caratteristiche diagnostiche di IPAF riscontrate più frequentemente sono il fenomeno di *Raynaud* (27,8%), seguito da artrite infiammatoria/rigidità mattutina > 60' (17,4%) e mani da meccanico (10,4%). A livello sierologico il riscontro più frequente è quello degli autoanticorpi ANA con un titolo $\geq 1:320$ o qualsiasi altro titolo con *pattern* nucleolare o centromerico (77%), seguito da SSA (16,6%), e FR $\geq 2x$ valore limite superiore (13%). Alla HRCT era presente un pattern NSIP nel 31,9% dei soggetti, OP nel 3,5% e NSIP + OP nel 7,8%. A livello istopatologico, il pattern NSIP era presente nel 22,9% dei pazienti biopsiati, OP nel 16,9%, NSIP + OP 3,6%, nel 13,3% dei soggetti erano presenti aggregati linfoidi interstiziali con centri germinali e nel 9,6% una diffusa infiltrazione linfoplasmatica. Il coinvolgimento multicompartimentale è maggiormente rappresentato dalla patologia delle vie aeree (22,2%), seguito dall'ipertensione polmonare (18,8%) e dalla patologia pleurica (12,5%). Per quanto riguarda l'*outcome*, il 39,6% dei pazienti è morto durante il periodo di *follow-up* ed il 10,8% è stato sottoposto a trapianto polmonare. Confrontando le curve di sopravvivenza con quelle della IPF e delle CTD-ILD,

la sopravvivenza è inferiore a quella della CTD-ILD ($p < 0,001$) e leggermente migliore di quella dell'IPF ($p = 0,07$). Stratificando i pazienti in base alla presenza di UIP alla HRCT o alla biopsia chirurgica, quelli senza il pattern UIP dimostravano una sopravvivenza simile a quelli con CTD-ILD, mentre quelli con pattern UIP mostravano una sopravvivenza simile ai pazienti con IPF. I predittori di mortalità si sono rivelati essere l'età, intesa come anni di sopravvivenza oltre la media del gruppo, con un effetto negativo, ed un DL_{CO} superiore alla media, con un effetto protettivo. Il pattern UIP era associato ad una mortalità maggiore nell'analisi univariata, mentre questo dato scompare se si effettua un'analisi multivariata. I pazienti che hanno ricevuto diagnosi di IPAF attraverso la rispondenza ai caratteri presenti nel dominio clinico avevano un *outcome* favorevole, mentre coloro che presentavano le caratteristiche del coinvolgimento plurimo toracopolmonare avevano un *outcome* molto sfavorevole (forse per un ruolo della malattia polmonare a pattern UIP). Considerando un sottogruppo composto unicamente da coloro che hanno ricevuto diagnosi tramite i soli criteri del dominio clinico e le caratteristiche HRCT o della biopsia polmonare si identifica un *subset* di 40 pazienti. Questi soggetti presentano una sopravvivenza molto simile a quella dei pazienti con CTD-ILD. Nello studio di Oldham et al.¹⁵ interessante è stato il fatto che di questo sottogruppo, 17 pazienti (42,5%) aveva un *pattern* UIP identificato alla HRCT o alla biopsia, suggerendo che alcuni criteri di IPAF potrebbero indicare una prognosi favorevole nonostante la presenza di UIP.

In Italia è stato condotto uno studio analogo presso il Policlinico di Modena. Ferri et al.¹⁶ tra tutti i pazienti che hanno afferto al Centro per le patologie polmonari rare dal gennaio 2009 al giugno 2015, hanno selezionato un gruppo di 50 pazienti con U-ILD con o senza caratteristiche dell'autoimmunità. Tra questi, 26 pazienti presentavano caratteristiche sierologiche che non permettevano una diagnosi di CTD ed erano stati precedentemente classificati dai reumatologi come affetti da UCTD. Dopo la definizione dei criteri diagnostici di IPAF, questo sottogruppo di pazienti è stato rianalizzato e si è riscontrato che 35 soggetti rispondevano alle caratteristiche diagnostiche. Questi erano i 26 precedentemente classificati come UCTD a cui si sono aggiunti altri 9 pazienti. I 50 pazienti (35 IPAF, 15 U-ILD) sono stati confrontati con altri 52 pazienti classificati UCTD. Il genere femminile è quello più rappresentato nelle UCTD (86%) e nell'IPAF (69%). Nell'U-ILD le donne rappresentano il 60% dei pazienti. L'età media alla diagnosi è inferiore per i pazienti UCTD che per quelli IPAF (UCTD 55 ± 13 , IPAF 63 ± 12 , U-ILD $68 \pm 8,9$). Gli aspetti clinici risultano simili a quelli degli studi descritti in precedenza. Il fenomeno di *Raynaud* e le artralgie sono le caratteristiche cliniche più rappresentate (fenomeno di *Raynaud*: 66,7% dei pazienti IPAF vs 77,1% dei pazienti UCTD, 0% pazienti con U-ILD; artralgie: 66,7% delle IPAF, 91,4% delle UCTD, 57% delle U-ILD). Seguono la xerofthalmia (48,2% IPAF,

62,9% UCTD, 40% U-ILD), la xerostomia (45,2% IPAF, 65,7% UCTD, 25% U-ILD) e le mialgie (40,6% IPAF, 20% UCTD, 30,4% U-ILD). Dal punto di vista sierologico, il titolo autoanticorpale ANA $\geq 1:320$ è presente nell'81,3% dei pazienti con IPAF (vs 90% dei pazienti con UCTD), gli autoanticorpi anti-ENA nel 31,4% (vs 67,6% UCTD), FR nel 14,3% (vs 9,7% UCTD) ed ipocomplementemia nel 7,6% (vs 11,8% UCTD). Queste differenze tra i pazienti IPAF e UCTD si sono rivelate statisticamente significative per le artralgie e per gli autoanticorpi anti-ENA. In questo studio¹⁶ si è ipotizzato che IPAF e UCTD appartengano ad un unico disordine autoimmune inclassificabile. La decisione se rivolgersi allo pneumologo o al reumatologo dipende dal coinvolgimento o meno polmonare.

L'IPAF fa da ponte tra le U-ILD senza manifestazioni extra-toraciche e le UCTD.

L'IPAF fa, quindi, da ponte tra le U-ILD senza manifestazioni extra-toraciche e le UCTD. Da ciò il progetto di collaborare con le unità di reumatologia per studiare e seguire nel tempo tutti i pazienti che accedono ai rispettivi ambulatori con diagnosi di IPF, U-ILD, patologie interstiziali di varia origine, ILD-CTD, CTD e altre patologie autoimmuni. In particolare, si deve porre attenzione ai pazienti con disordini inclassificabili/indifferenziati (U-ILD, IPAF, UCTD)¹⁶.

I dati degli studi presentati (Tabella II e Tabella III) cercano di tratteggiare un ipotetico "paziente IPAF tipico". Benché i fattori demografici non siano utili per

porre diagnosi, è interessante notare come il "paziente IPAF", a differenza dei pazienti con ILD, è più spesso donna, intorno alla VI-VII decade di vita, non fumatrice^{14,17}. Tipicamente presenterà il fenomeno di *Raynaud* e lamenterà la presenza di artropatie infiammatorie. La presenza di fissurazioni digitali è un reperto frequente^{14,16}. Dal punto di vista di *imaging* i quadri diagnostici di NSIP ed NSIP+OP sono i più probabili. Bisogna porre attenzione a non escludere i quadri di UIP sia radiologici che istologici, poiché, seppur non diagnostici, sono comunque di frequente riscontro^{14,15}.

Il "paziente IPAF" è più spesso donna non fumatrice intorno alla VI-VII decade di vita, tipicamente presenta il fenomeno di Raynaud e lamenta la presenza di artropatie infiammatorie.

Per quanto riguarda l'evoluzione della patologia, nel primo studio essa pareva avere un andamento piuttosto benigno, con assenza di decessi durante il *follow-up*¹⁴. Probabilmente questo risultato è dovuto alla minor percentuale di pazienti con pattern UIP nella casistica riportata. Ciò viene dimostrato dallo studio di Oldham, in cui stratificando i pazienti in base alla presenza/assenza di UIP, quelli con pattern UIP avevano una sopravvivenza simile ai pazienti con IPF¹⁵.

Conclusioni

La diagnosi di IPAF non sempre è agevole ed immediata ed è interessante notare come possa essere

Tabella II. Comparazione delle caratteristiche dei pazienti con IPAF riportate negli studi di Chartrand¹⁴, Oldham¹⁵ e Ferri¹⁶.

Caratteristiche dei pazienti	CHATRAND	OLDHAM	FERRI
• Numero pazienti affetti da IPAF	56	144	35
• Età alla diagnosi, anni (media \pm SD)	54,6 \pm 10,3	63,2 \pm 11	63 \pm 12
• Femmine, n (%)	40 (71,4)	75 (52,1)	24 (69)
• BMI, kg/m ² (media \pm SD)	29,3 \pm 5,3	30 \pm 6,6	
Etnia, n (%)			
• Non ispanica	53 (94,6)		
• Ispanica	3 (5,6)	10 (6,9)	
• Bianchi	50 (89,3)	102 (70,8)	
• Afro-Americani	4 (7,1)	25 (17,4)	
• Asiatici	1 (1,8)	7 (4,9)	
• Nativi Americani o Nativi dell'Alaska	1 (1,8)	0	
Razza, n (%)			
• Caucasica	50 (89,3)		
• Altre	6 (10,7)		
Abitudine tabagica, n (%)			
• Mai fumato	38 (67,9)		
• Fumatore ed ex-fumatore	18 (32,1)	79 (54,9)	
• Pacchi/anno (media \pm SD)	21,3 \pm 19,8		
Prove di funzionalità polmonare in percentuale del predetto (media \pm SD)			
• Capacità vitale forzata (% FVC)	68,4 \pm 16,0		
• Volume espiratorio forzata al 1 s (% FEV ₁)	72,7 \pm 16,3	61,9 \pm 18,3	
• Capacità di diffusione del CO (% DL _{CO})	52,2 \pm 15,9	45,3 \pm 20,6	
• Capacità totale polmonare (% TLC)	80,1 \pm 13,7		

Tabella III. Comparazione dei criteri di classificazione per IPAF riportati negli studi di Chartrand¹⁴, Oldham¹⁵ e Ferri¹⁶.

Caratteristiche dei pazienti	CHATRAND	OLDHAM	FERRI
• Dominio clinico, n (%)	35 (62,5)	71 (49,3)	
• Fissurazioni digitali distali (Mani da meccanico)	16 (28,6)	15 (10,4)	0 (0)
• Ulcere delle punte delle dita	0 (0)	3 (2,1)	
• Artrite infiammatoria o rigidità poliarticolare delle articolazioni > 60'	9 (16,1)	25 (17,4)	(17,8)
• Teleangectasie palmari	3 (5,4)	0 (0)	
• Fenomeno di Raynaud	22 (39,3)	40 (27,8)	(66,7)
• Edema digitale inspiegabile	2 (3,6)	5 (3,5)	0 (0)
• Eritema fisso sulla superficie estensoria delle dita inspiegabile (segno di Gottron)	10 (17,9)	7 (4,9)	0 (0)
• Dominio sierologico, n (%)	51 (91,1)	132 (91,7)	
• ANA (titolo > 1:320 pattern diffuso, <i>speckled</i> , omogeneo, o qualsiasi titolo e <i>pattern</i> nucleolare o centromerico)	27 (48,2)	111 (77,6)	(81,3)
• FR > 2 x valore limite superiore	6 (10,7)	18 (13)	
• Anti-CCP	6 (10,7)	6 (4,7)	(0)
• Anti-dsDNA	1 (1,8)	7 (7,2)	(31,4)
• Anti-Ro (SS-A)	24 (42,9)	23 (16,6)	
• Anti-La (SS-B)	3 (5,4)	4 (2,9)	
• Anti-ribonucleoproteina	9 (16,1)	7 (4,9)	
• Anti-Smith	5 (8,9)	2 (1,5)	
• Anti-topoisomerasi (Scl-70)	1 (1,8)	4 (3)	
• Anti-tRNA sintetasi (ad es. Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, Oj, KS, Zo, tRS)	20 (35,7)	1 (0,7)	
• Anti-PM-Scl	1 (1,8)		
• Anti-MDA5 (CADM-40)	0 (0)		
• Dominio morfologico, n (%)	55 (98,2)	123 (85,4)	
• Pattern radiologico HRCT scan, n (%)		141	
• NSIP	32 (57,1)	45 (31,9)	
• OP	2 (3,6)	5 (3,5)	
• NSIP + OP	10 (17,9)	11 (7,8)	
• LIP	3(5,4)		
• UIP	5 (8,9)	77 (54,6)	
• Biopsia, n (%)		n = 83	
• NSIP	13 (23,2)	19 (22,9)	
• OP	4 (7,1)	14 (16,9)	
• NSIP + OP	8 (14,3)		
• LIP	1 (1,8)		
• Aggregati linfoidi interstiziali con centri germinativi	13 (23,2)	11 (13,3)	
• Infiltrazione linfoplasmatica diffusa	6 (10,7)	8 (9,6)	
• UIP	8 (22,2)	61 (73,5)	
Coinvolgimento plurimo del compartimento toracico inspiegato, n (%)			
• Versamento od ispessimento pleurico	6 (10,7)	18 (12,5)	
• Versamento od ispessimento pericardico	1 (1,8)	2 (1,4)	
• Patologie intrinseche delle vie aeree	7 (12,5)	32 (22,2)	
• Vasculopatia polmonare	17 (30,4)	27 (18,8)	

una diagnosi "in divenire". Alcuni pazienti nel corso del *follow-up* possono sviluppare man mano caratteristiche più spiccate verso CTD o vasculiti, come riportato dallo studio di Ferri et al.¹⁶.

Durante il primo anno di *follow-up* si può assistere all'evoluzione di un quadro di IPAF verso un quadro di ILD-CTD, per cui soprattutto durante le prime fasi è necessario monitorare attentamente questi pazienti.

Soprattutto durante il primo anno di *follow-up* si può assistere all'evoluzione di un quadro di IPAF verso un quadro di ILD-CTD, per cui soprattutto durante le prime fasi è necessario monitorare attentamente questi pazienti¹⁶. Fondamentale è la nuova visione della malattia, come un *continuum* tra patologie di interesse prettamente pneumologico e patologie di interesse prettamente reumatologico. Questo fa sì che la gestione delle patologie polmonari interstiziali sia sempre più multidisciplinare e che vi sia verso di esse un approccio il più possibile "olistico".

Bibliografia

- 1 Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. *An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD.* Eur Respir J 2015;46:976-87.
- 2 Fischer A, West SG, Swigris JJ, et al. *Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification.* Chest 2010;138:251-6.
- 3 Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease?* Am J Respir Crit Care Med 2007;176:691-7.
- 4 Vij R, Noth I, Strek ME. *Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity.* Chest 2011;140:1292-9.
- 5 Reveille JD, Solomon DH. *Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies.* Arthritis Rheum 2003;49:399-412.
- 6 Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, et al. *High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population.* Clin Exp Immunol 1987;69:557-65.
- 7 Ruffatti A, Rossi L, Calligaro A, et al. *Autoantibodies of systemic rheumatic diseases in the healthy elderly.* Gerontology 1990;36:104-11.
- 8 Ando M, Miyazaki E, Ishii T, et al. *Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis.* Respir Med 2013;107:608-15.
- 9 Hwang JH, Misumi S, Sahin H, et al. *Computed tomographic features of idiopathic fibrosing interstitial pneumonia: comparison with pulmonary fibrosis related to collagen vascular disease.* J Comput Assist Tomogr 2009;33:410-5.
- 10 Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. *Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease.* Eur Respir J 2010;35:1322-8.
- 11 Leslie KO, Trahan S, Gruden J. *Pulmonary pathology of the rheumatic diseases.* Semin Respir Crit Care Med 2007;28:369-78.
- 12 White ES, Tazelaar HD, Lynch JP 3rd. *Bronchiolar complications of connective tissue diseases.* Semin Respir Crit Care Med 2003;24:543-66.
- 13 Mosca M, Tani C, Carli L, et al. *Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases.* Best Pract Res Clin Rheumatol 2012;26:73-7.
- 14 Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L, et al. *Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: a single center experience.* Respir Med 2016;119:150-4.
- 15 Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, et al. *Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features.* Eur Respir J 2016;47:1767-75.
- 16 Ferri C, Manfredi A, Sebastiani M, et al. *Interstitial pneumonia with autoimmune features and undifferentiated connective tissue disease: our interdisciplinary rheumatology-pneumology experience, and review of the literature.* Autoimmun Rev 2016;15:61-70.
- 17 Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, et al. *The epidemiology of interstitial lung diseases.* Am J Respir Crit Care Med 1994;150:967-72.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.