Fibrosi polmonare

Fisiopatologia clinica ed attuali strategie di trattamento

La malattia può essere secondaria all'esposizione di sostanze tossiche, asbesto, radiazioni, farmaci, malattie reumatologiche. Ad oggi le terapie disponibili possono migliorare i sintomi e rallentare la progressione

a cura di: **Pasquale De Luca**[1]
con la collaborazione di: **Antonio De Luca**[1], **Immacolata Panettieri**[2]
Marco Sperandeo[3], **Vito Sollazzo**[1], **Paride Morlino**[1], **Angelo Benvenuto**[1]

Premessa

La fibrosi polmonare è una malattia cronica e progressiva, caratterizzata dalla sostituzione del normale tessuto polmonare con tessuto fibrotico, come se una cicatrice sostituisse un tessuto sano; il tessuto dei polmoni va quindi incontro a progressivo danno strutturale da aumentato deposito di collagene e progressiva riduzione degli scambi gassosi. La ragione per la quale questa "cicatrizzazione" del polmone abbia inizio è sconosciuta. La malattia può essere secondaria all'esposizione di sostanze tossiche presenti nell'aria come le polveri di silicio, fibre di asbesto, o a radiazioni, chemioterapici, farmaci come alcuni antiaritmici e antibiotici. In alternativa la fibrosi polmonare può essere associata a malattie reumatologiche come le connettiviti, soprattutto la sclerosi sistemica, la dermatomiosite, le polimiositi, l'artrite reumatoide, la sarcoidosi. Quando non è possibile individuare la causa scatenante si parla di fibrosi polmonare idiopatica. Fra le possibili complicanze di questa patologia sono incluse l'insufficienza respiratoria, l'ipertensione polmonare secondaria, lo scompenso cardiaco destro e l'aumentato rischio di cancro ai polmoni. La fibrosi polmonare non è reversibile, ma le terapie possono rallentare la progressione della malattia e ridurne i sintomi migliorando la qualità della vita. Per la prevenzione bisogna evitare di inalare sostanze pericolose, presenti ad esempio nell'ambiente lavorativo; per lo stesso motivo non si dovrebbe fumare.

[1] Dipartimento Internistico Multidisciplinare - Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo ASL FG
[2] Dipartimento Internistico - AOU Policlinico "Ospedali Riuniti" Foggia
[3] Dipartimento di Scienze Mediche IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG)

Aspetti clinici e diagnostici

I sintomi principali della fibrosi polmonare sono la difficoltà respiratoria, l'affaticamento, la tosse secca e tutti i sintomi correlati all'eventuale malattia di base. L'entità e la rapidità di peggioramento dei sintomi varia molto da caso a caso. I primi sintomi sono spesso ingannevoli e generici: un po' di tosse irritativa, dispnea da sforzo che progressivamente va peggiorando, stanchezza. L'auscultazione del torace evidenzia un suono molto tipico, i "crepitii a velcro distaccato", un rumore che assomiglia molto a quello prodotto da due fogli di velcro quando vengono bruscamente separati.
La diagnosi si avvale dell'esame clinico-obiettivo e delle seguenti indagini strumentali: emogasanalisi; spirometria e studio di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio; Rx e TAC del torace; ecocardiogramma.

Opzioni terapeutiche

Nessun farmaco al momento può ridurre la fibrosi polmonare o bloccare totalmente la progressione della malattia. Tuttavia alcuni trattamenti possono migliorare almeno temporaneamente i sintomi e ridurre la velocità di progressione della malattia. Altri, invece, permettono di migliorare la qualità della vita.

Fra i farmaci utilizzati per il trattamento della fibrosi polmonare vi sono i corticosteroidi e l'N-acetilcisteina. Talora sono indicati farmaci soppressori del sistema immunitario come la ciclofosfamide, l'azatioprina, il micofenolato mofetile. Due farmaci antifibrotici, pirfenidone e nintedanib, si sono dimostrati utili nel rallentare la progressione della fibrosi polmonare idiopatica.
L'ossigenoterapia può migliorare la respirazione in caso di ipossiemia. Può essere prescritta 24 ore su 24 o solo durante il riposo o l'attività fisica. La riabilitazione cardio-polmonare aiuta a migliorare la qualità della vita.
In alcuni casi selezionati è indicato il trapianto di polmoni.
Un farmaco sperimentale, denominato "BI 1015550", è capace di rallentare la perdita di funzionalità polmonare nei pazienti affetti da fibrosi

polmonare idiopatica. A rilevarlo è uno studio sperimentale di fase II i cui esiti sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine; la ricerca ha coinvolto 147 pazienti divisi in due gruppi: uno trattato con il prodotto sperimentale e l'altro con un placebo. A distanza di 12 settimane, è stato rilevato che i pazienti a cui era stato somministrato il placebo hanno subìto un peggioramento della funzionalità polmonare, mentre nei pazienti che avevano ricevuto la nuova molecola è stato segnalato addirittura un leggero miglioramento dei parametri respiratori.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Armanios MY, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2007;356(13):1317-1326.
- Chapman HA. Epithelial-mesenchymal interactions in pulmonary fibrosis. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:413-435.
- Daniels CE, et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial Results. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(6):604-610.
- King TE Jr, Pardo A et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2011;378(9807):1949-1961.
- Kolb MR, Gauldie J. Idiopathic pulmonary fibrosis: the matrix is the message. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(6):627-629.
- Konishi K, et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):167-175.
- Korfei M, et al. Epithelial endoplasmic reticulum stress and apoptosis in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(8):838-846.
- Lovgren AK, et al. beta-arrestin deficiency protects against pulmonary fibrosis in mice and prevents fibroblast invasion of extracellular matrix. *Sci Transl Med.* 2011;3(74):74ra23.
- Martinez FJ, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2005;142(12 pt 1):963-967.
- Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:8.
- Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis: natural history and prognosis. *Clin Chest Med.* 2006;27(1 suppl 1):S11-S16.
- Richeldi L, et al. Trial of a Preferential Phosphodiesterase 4B Inhibitor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2022; 386:2178-2187.
- Seibold MA, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;364(16):1503-1512.
- Tsakiri KD, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(18):7552-7557.
- Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J Exp Med.* 2011;208(7):1339-1350.
- Xia H, et al. Pathological integrin signaling enhances proliferation of primary lung fibroblasts from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Exp Med.* 2008;205(7):1659-1672.