

La diagnosi radiologica delle interstiziopatie polmonari fibrosanti. Novità e controversie

Radiological diagnosis of fibrosing pulmonary interstitial disease. Updates and controversies

Eleonora Carlicchi¹, Antonella Caminati², Sergio Harari²⁻⁴, Patrizia Fughelli⁵, Roberto Lipsi², Maurizio Zompatori^{5,6}

¹ Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, Università degli Studi di Milano, Milano;

² U.O. di Pneumologia e Terapia Semi-Intensiva Respiratoria, Servizio di Fisiopatologia Respiratoria ed Emodinamica Polmonare, Ospedale San Giuseppe - MultiMedica IRCCS, Milano; ³ U.O. di Clinica Medica, Ospedale San Giuseppe - MultiMedica IRCCS, Milano;

⁴ Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano;

⁵ Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Bologna; ⁶ U.O. Radiologia, Ospedale San Giuseppe - MultiMedica IRCCS, Milano

Riassunto

Molte sono le novità nello studio radiologico delle interstiziopatie polmonari fibrosanti introdotte negli ultimi anni. Il rinnovato interesse deriva anche dalla recente introduzione di nuovi farmaci che si sono dimostrati efficaci nel rallentare il declino funzionale progressivo che caratterizza la più aggressiva di queste patologie, la fibrosi polmonare idiopatica (IPF, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*). Il ruolo del radiologo e del patologo non è quello di fare diagnosi di IPF, ma di individuare un *pattern* particolare chiamato polmonite interstiziale usuale (UIP, *Usual Interstitial Pneumonia*), il cui corrispettivo clinico è per lo più (ma non necessariamente) l'IPF. Dunque, la diagnosi finale delle interstiziopatie polmonari fibrosanti nasce da una valutazione integrata di tutte le evidenze disponibili e dal contributo di più figure professionali (pneumologo, radiologo, patologo e talvolta reumatologo). In questo articolo abbiamo voluto riassumere le novità, le controversie, le difficoltà e gli elementi confondenti che si possono incontrare nel percorso diagnostico di tali patologie.

Parole chiave: Polmonite Interstiziale Idiopatica, Polmonite Interstiziale Usuale, Polmonite Interstiziale Non-Specifica, Anomalie Interstiziali Polmonari, Malattia Polmonare Fibrosante Progressiva, Fibrosi Polmonare Idiopatica

Summary

Many innovations have been observed in the radiological evaluation of fibrosing interstitial lung diseases in last years, mainly due to the development of new drugs useful to reduce the progressive functional loss in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). The role of the radiologist and pathologist is to recognize a particular pattern called Usual Interstitial Pneumonia (UIP), that is generally (but not always) diagnostic of IPF. Therefore, the final diagnosis requires a multidisciplinary evaluation including all the evidence available and the cooperation of pulmonologist, radiologist, pathologist, and sometimes rheumatologist. In this study we discuss the state of the art around the evaluation of these diseases including new updates and open-questions.

Key words: Idiopathic Interstitial Pneumonia, Usual Interstitial Pneumonia, Non-Specific Interstitial Pneumonia, Interstitial Lung Abnormalities, Progressive Fibrosing Lung Disease, Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Interstitial Lung Abnormalities (ILA)

Un primo elemento di novità da valutare con attenzione è l'individuazione delle *Interstitial Lung Abnormalities* (ILA) ¹⁻⁴. Si tratta di reperti radiologici interstiziali precoci, subclinici e a bassa estensione, relativamente frequen-

Ricevuto il 14-2-2020

Accettato il 4-3-2020

Corrispondenza

Eleonora Carlicchi

Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, Università degli Studi di Milano, via Festa del Perdono 7, 20122 Milano
eleonora.carlicchi@gmail.com

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Carlicchi E, Caminati A, Harari S, et al. La diagnosi radiologica delle interstiziopatie polmonari fibrosanti. Novità e controversie. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2020;35:107-114. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A026>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

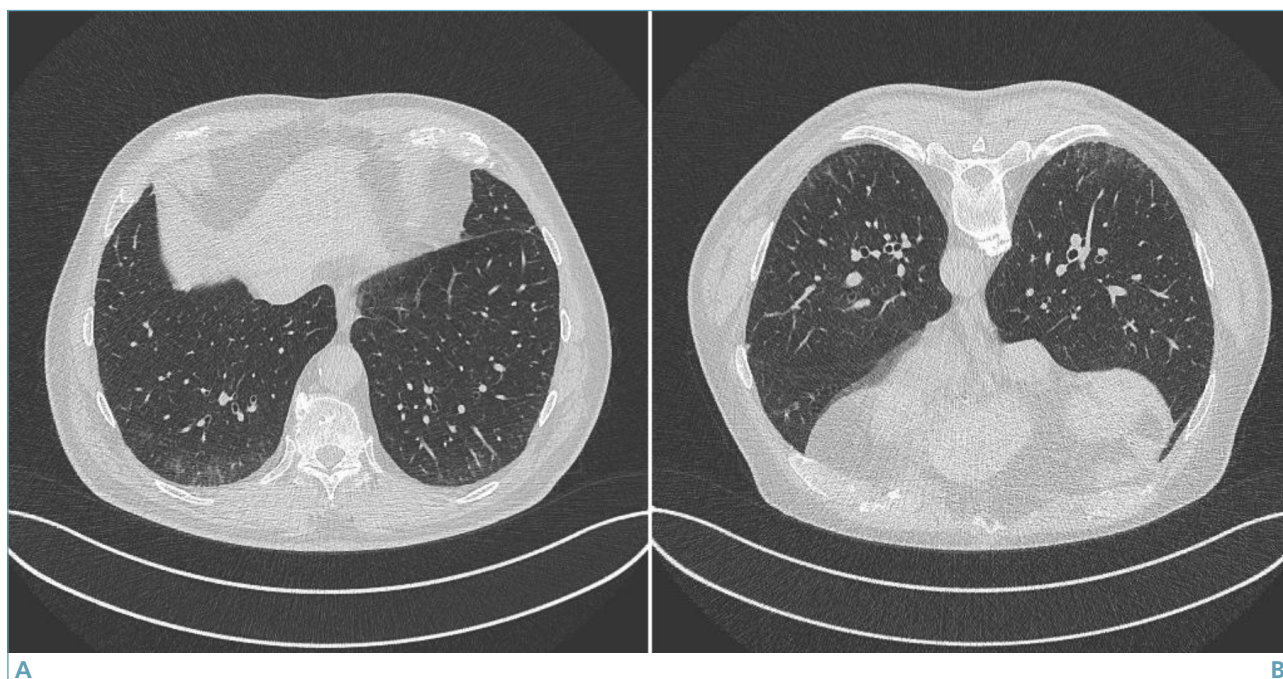


Figura 1. ILA (*Interstitial Lung Abnormalities*) (A-B). Le immagini HRCT assiali, acquisite in decubito supino (A), evidenziano sottili opacità reticolari a distribuzione dorsale sub-pleurica che interessano le basi polmonari bilateralmente; le immagini ottenute in decubito prono, allo stesso livello (B), confermano la presenza di alterazioni reticolari sub-pleuriche bilaterali, escludendo la possibilità di densità gravitazionali.

ti nei fumatori o ex-fumatori di età media o avanzata (Fig. 1). La TC torace ad alta risoluzione (HRCT) permette di distinguere forme di ILA non fibrotiche (più frequenti), fibrotiche o miste. Quelle di tipo fibrotico devono essere identificate e monitorate, in quanto possono evolversi in fibrosi polmonare conclamata nel 40% circa dei casi nell'arco di qualche anno ¹⁻⁴ e poiché rappresentano un fattore indipendente di rischio per lo sviluppo di tumori polmonari. L'individuazione e il monitoraggio di tali reperti sono inoltre di fondamentale importanza per istituire tempestivamente una terapia efficace ⁵.

Essendo alterazioni precoci in pazienti asintomatici, le condizioni nelle quali tipicamente si possono evidenziare le ILA sono ad esempio lo *screening* su vasta scala del tumore polmonare in soggetti fumatori asintomatici o lo *screening* dei parenti di primo grado di pazienti notoriamente affetti da Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF). Un altro esempio di riscontro incidentale di ILA risale a pochi anni fa, quando sono stati studiati retrospettivamente 625 soggetti asintomatici, fumatori e non, sottoposti ad una colonscopia virtuale TC come *screening* per neoplasie del colon-retto. L'esame, che viene eseguito in decubito supino e prono (quest'ultimo utile per distinguere le ILA dalla densità parenchimale gravitazionale) e comprende nel volume di scansione parte delle basi polmonari, ha portato all'individuazione di ILA nel 2,6% dei soggetti studiati ⁶. In questa stessa prospettiva, dovrebbero essere riconsiderate le opacità polmo-

nari reticolari postero-basali e periferiche, a estensione limitata, che frequentemente si riscontrano negli anziani asintomatici; tale aspetto, che fino ad alcuni anni fa era considerato una semplice forma di invecchiamento polmonare (*ageing lung*) potrebbe avere in qualche caso un potenziale evolutivo e quindi essere incluso tra le ILA ⁷.

Linfoadenomegalie mediastiniche

Un'altra novità è costituita dall'evidenza che, nei pazienti con interstiziopatia fibrosante, la presenza concomitante di linfonodi mediastinici ingranditi, specie a livello del mediastino inferiore, rappresenta un fenotipo aggressivo di malattia, con prognosi negativa (Fig. 2) ⁸. Considerando che le adenopatie mediastiniche (linfonodi con diametro breve superiore a 1 cm) si possono riscontrare nel 70% dei casi di polmonite interstiziale usuale (UIP, *Usual Interstitial Pneumonia*), ma anche in forme secondarie come la polmonite da ipersensibilità cronica (CHP, *Chronic Hypersensitivity Pneumonitis*) e le interstiziopatie legate a malattie collagene-vascolari (CTD, *Connective Tissue Disorder*), questo aspetto radiologico potrebbe suggerire una prognosi peggiore.

Ispessimento parietale delle vie aeree periferiche

Un significato clinico ancora incerto, ma verosimilmen-

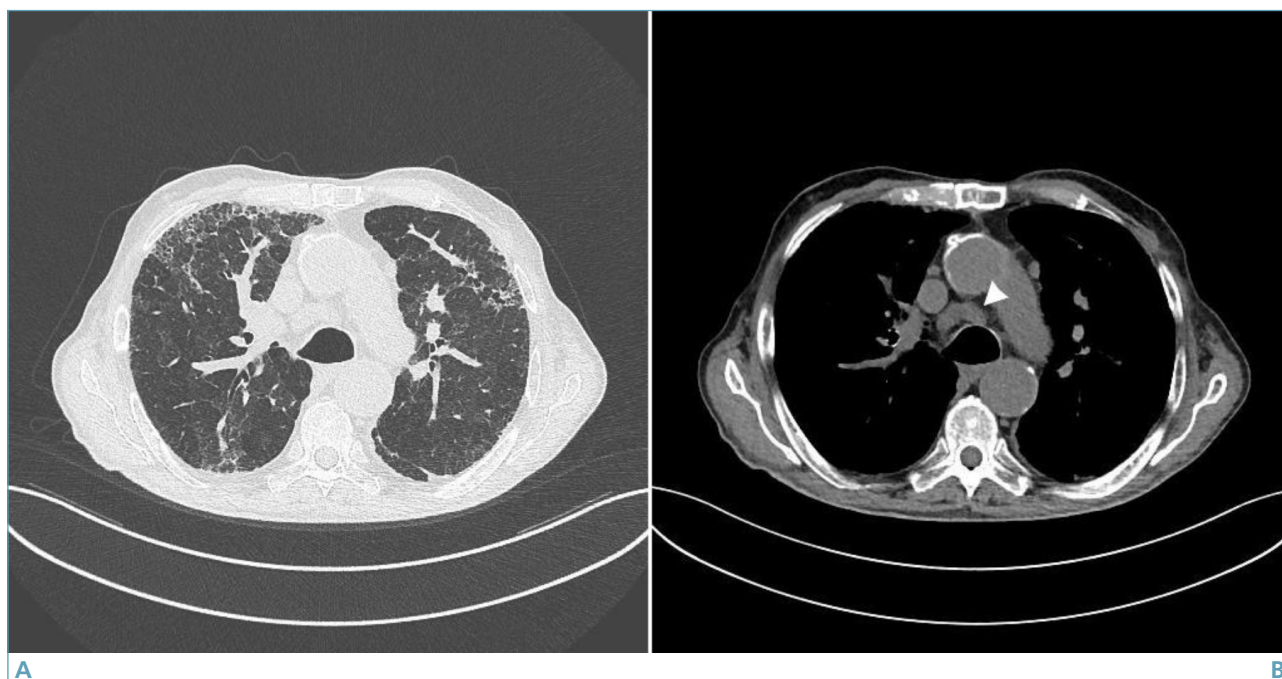


Figura 2. Linfadenopatie mediastiniche associate a interstiziopatia fibrosante (A-B). L'immagine HRCT assiale con finestra per parenchima (A) mostra ispessimenti reticolari fibrotici dell'interstizio polmonare e millimetriche cisti aeree, a prevalente distribuzione periferica sub-pleurica. Allo stesso livello, con finestra per mediastino (B), si evidenzia un linfonodo pre-carenale (punta di freccia) aumentato di volume.

te correlato ad una prognosi peggiore viene attribuito all'aumento progressivo dello spessore di parete delle vie aeree periferiche visibili all'HRCT, reperto che sembra correlarsi con lo sviluppo e la progressione della fibrosi polmonare sia in presenza di ILA che in pazienti con IPF⁹. Se confermata, questa osservazione farebbe pensare ad una relazione tra la patologia delle vie aeree e l'evoluzione della interstiziopatia fibrosante.

Tecnica CALIPER

Da anni si parla del ruolo di tecnologie avanzate a supporto del radiologo nel riconoscimento del *pattern* e nella quantificazione TC dell'estensione delle interstiziopatie fibrosanti^{10,11}. La tecnica più promettente a tal proposito è considerata il CALIPER (*Computer Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating*), impiegata sia da sola che nell'ambito di score composti radiologico-funzionali. Il CALIPER, proposto nel 2007^{12,13}, è ad oggi, almeno nel nostro Paese, a disposizione solo di pochi gruppi di ricerca. Secondo gli Autori che l'hanno proposta, tale tecnica sarebbe pari o addirittura superiore alla valutazione visiva di un radiologo esperto e darebbe risultati migliori di quelli forniti dalla lettura umana nel valutare la progressione radiologica. Ulteriori studi sono ancora necessari, ma la strada verso l'impiego della intelligenza artificiale, in particolare nella forma del *deep learning* è oggi aperta e sembra

promettente; questi strumenti potrebbero raggiungere o addirittura superare la *performance* degli specialisti e quindi rendersi utili come *second reading* soprattutto nei centri con minore esperienza¹²⁻¹⁶.

Ci sarebbero infine altre potenziali applicazioni del CALIPER, ovvero la possibilità di studiare e quantificare parametri quali volume, tortuosità, eterogeneità dei vasi polmonari. Tuttavia l'utilità e accuratezza clinica in questo campo sono ancora in corso di studio in quanto tali parametri non risultano strettamente correlati con gli indici funzionali che esprimono il danno micro-vascolare ($D_{L_{CO}}$, K CO)^{17,18}.

Score visivo

Mentre le tecnologie avanzate sono in fase di sviluppo e diffusione, il semplice *score visivo*, sia pure soggettivo ed esposto ad una certa variabilità inter-osservatore, mantiene la sua utilità nella valutazione longitudinale della gravità ed estensione della interstiziopatia e nella costruzione di indici composti funzionali e radiologici, sia nelle forme UIP/IPF che in altre interstiziopatie fibrosanti¹⁹. Questi indici multidimensionali sembrano più accurati della sola valutazione funzionale, la quale è notoriamente poco sensibile a variazioni clinico-radiologiche relativamente piccole ed in situazioni particolari come nella *Combined Pulmonary Fibrosis Emphysema* (CPFE), associazione di enfisema e fibrosi o difficilmente riproducibile nella realtà clinica, come avviene per la misurazione della $D_{L_{CO}}$.

Lo score visivo offre risultati più precisi e riproducibili nella valutazione iniziale (*baseline*) piuttosto che nei confronti evolutivi successivi e trova utilità anche in quelle forme di IPF iniziali, dimostrate istologicamente, dove non sono ancora evidenti deficit funzionali, ma che tuttavia mostrano una progressione clinica, sia pure lenta. In questi casi, la presenza e l'estensione dell'*honeycombing* in HRCT possono rappresentare un indice precoce di progressione della malattia ²⁰.

Indici quantitativi di perdita di volume

Recentemente, Robbie e coll. ²¹ hanno rivisitato uno degli aspetti più classici della interstiziopatia fibrosante, cioè la perdita di volume polmonare, proponendo tre indici quantitativi, facilmente misurabili sulle scansioni assiali TC e sulle MPR sagittali:

- la distanza tra sterno e aorta ascendente;
- l'altezza dei due polmoni, misurata sulla linea medio-claveare dall'apice al diaframma, e rapportata all'altezza del più grande dei somi vertebrali dorsali, per tener conto della corporatura del paziente;
- la distanza tra il punto in cui, sulle immagini assiali, la pala inferiore della grande scissura incontra la cupola diaframmatica ed il margine polmonare posteriore (media dei due valori, a destra e a sinistra).

Questi indici quantitativi consentono un monitoraggio più preciso della progressiva perdita di volume che si ve-

rifica nella storia naturale delle fibrosi polmonari e potrebbero essere inclusi nel referto radiologico, insieme al diametro delle arterie polmonari centrali (espressione di ipertensione polmonare), alla già citata presenza di adenopatie mediastiniche e ad altri reperti collaterali significativi, come calcificazioni coronariche, fratture vertebrali, ernia jatale ^{22,23}.

Difficoltà diagnostiche e classificative

Nonostante i passi in avanti fatti negli ultimi anni nella conoscenza delle interstiziopatie polmonari fibrosanti, l'approccio a queste malattie resta complesso e non privo di difficoltà interpretative che di seguito verranno discusse.

Fibroelastosi Pleuro-Polmonare (PPFE)

Caso emblematico è quello della fibroelastosi pleuro-polmonare (PPFE, *Pleuroparenchymal Fibroelastosis*), entità patologica poco conosciuta e che spesso non viene identificata in quanto c'è la tendenza a confondere i tipici *pleural caps* (Fig. 3) dei lobi superiori con generici "esiti apicali". La PPFE invece merita di essere individuata e diagnosticata in quanto sembra non essere così rara come si riteneva in passato, è frequentemente evolutiva e può portare al trapianto polmonare soprattutto nelle forme (circa il 50%) in cui si associa ad altre interstiziopatie a preferenziale localizzazione basale (più spesso UIP) ²⁴. In quest'ultima condizione (PPFE-UIP), se non ci si accorge che si è di fronte a due patologie distinte, applicando le

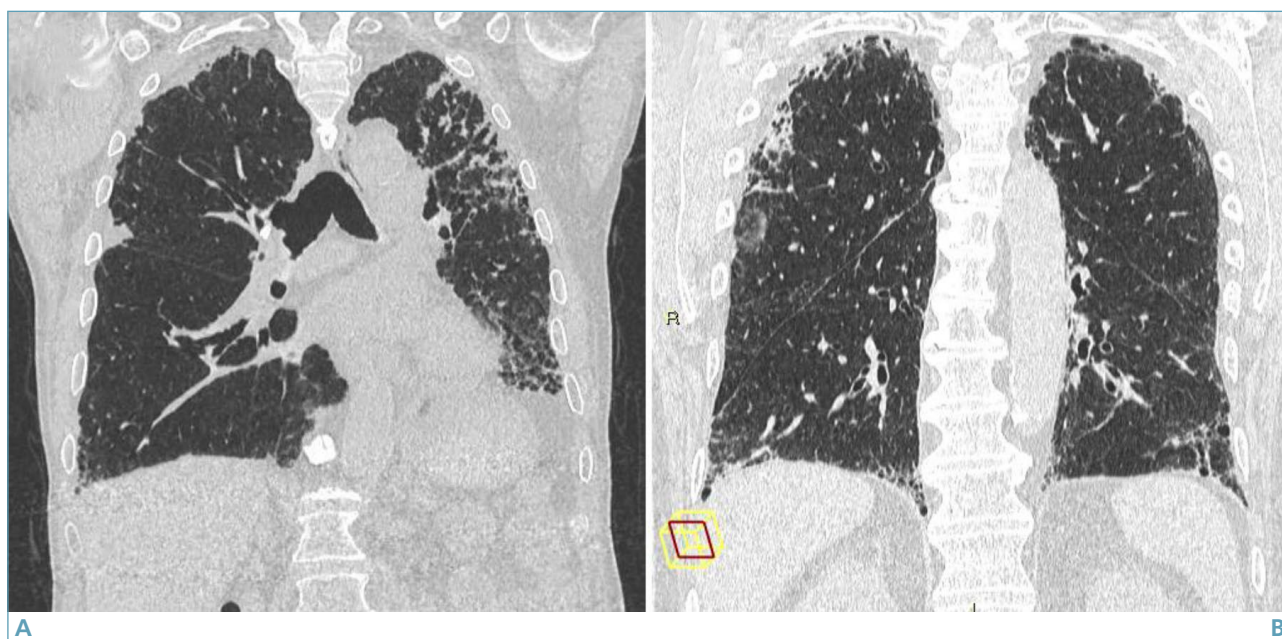


Figura 3. PPFE-UIP (Fibroelastosi Pleuro-Polmonare - Polmonite Interstiziale Usuale); caratteristiche HRCT (A-B). Le immagini HRCT, ricostruite su piani coronali a diversi livelli (A, B), evidenziano ispessimenti sub-pleurici bilaterali che interessano prevalentemente gli apici polmonari, con alterazioni fibrotiche del parenchima, condizionanti perdita di volume dei lobi superiori. In sede basale, in particolare a livello dei seni costofrenici, si apprezzano alterazioni fibrotiche del parenchima quali opacità reticolari, bronchiectasie e *honeycombing*.

nuove classificazioni, sia *Fleischner* che ATS/ERS²⁵⁻²⁷, si rischia di classificare il caso come *indeterminate*, o *inconsistent* a causa della distribuzione non classica delle alterazioni reticolari.

Individuazione del pattern UIP

La classificazione internazionale delle fibrosi polmonari, recentemente proposta da varie società scientifiche, è passata da tre categorie radiologiche (*UIP definite*, *possible* e *inconsistent*) a quattro (*UIP typical*, *probable*, *indeterminate* e *non consistent with UIP*), anche se vi è una tendenza ad unificare le prime due classi^{25-28,37,38}.

La differenza tra forme *typical* e *probable* consiste nel fatto che in queste ultime manca l'*honeycombing*, pur osservandosi simile distribuzione spaziale dei reticoli, delle aree di deformazione dell'architettura lobulare e delle bronchiectasie "da trazione". Secondo alcuni Autori, le bronchiectasie avrebbero sostanzialmente lo stesso significato dell'*honeycombing* e sembrerebbero correlate con la profusione istologica dei foci fibroblastici sia nella UIP/IPF, che in altre interstiziopatie fibrosanti³⁹. Inoltre, le due classificazioni, *Fleischner* e ATS/ERS²⁵⁻²⁷ non sono del tutto sovrapponibili⁴⁰. Secondo la *Fleischner Society*, per esempio, la diagnosi di UIP/IPF può essere posta senza ricorrere alla biopsia nelle categorie tipica e probabile, mentre la biopsia chirurgica è raccomandata solo in quelle forme probabili in cui le caratteristiche cliniche sono anomale oppure se la HRCT mostra un quadro *indeterminate* o *non consistent* con UIP. La classificazione ATS/ERS invece non fa una distinzione tra *UIP probable* e le categorie meno specifiche, suggerendo di eseguire una biopsia in tutti quei pazienti che non presentano il *pattern* tipico, dopo una discussione multidisciplinare. Tale indicazione è stata interpretata da alcuni autori come "un mandato per la biopsia

chirurgica"⁴¹ anche se si tratta di una raccomandazione *conditional*. Quando, in accordo con le nuove classificazioni, viene posta una diagnosi radiologica di UIP *indeterminate/non consistent*, non è possibile comunque escludere del tutto che all'approfondimento biotipico si possa riscontrare un *pattern* istologico UIP^{32,42}. Bisogna inoltre considerare che circa il 20% delle interstiziopatie con quadro HRTC non tipico per UIP nel giro di mesi o di pochi anni può evolvere in una UIP tipica e, al contrario, è possibile che la HRCT mostri *honeycombing* in assenza di un fenotipo progressivo.

Nella individuazione del *pattern* radiologico UIP tipico, ed in particolare dell'*honeycombing*, sono possibili falsi negativi come nel caso dell'*honeycombing* microscopico che è spesso difficilmente distinguibile da aree di *ground glass*; in questi casi tuttavia la presenza di reticoli e piccole bronchiectasie ci può indirizzare verso la diagnosi di una patologia fibrosante. Sono anche possibili falsi positivi, in cui l'*honeycombing* viene simulato da estese bronchiectasie post-infettive, meglio riconoscibili in ricostruzioni MIR (*Maximum Intensity Projection*), o da enfisema para-settale associato ad una variabile quota di fibrosi. Questi ultimi aspetti sono descritti in letteratura con acronimi come: AEF (*Air space Enlargement with Fibrosis*) o SRIF (*Smoking Related Interstitial Fibrosis*). Un altro elemento di confusione è l'associazione tra densità gravitazionale in decubito supino ed enfisema para-settale, che può simulare un quadro di ispessimento interstiziale fibrotico con *honeycombing*. In questi casi è necessaria la scansione in decubito prono che porta alla scomparsa del reperto nelle forme non interstiziali.

Infine, l'eterogeneità spaziale e temporale delle lesioni, considerata la pietra miliare della diagnosi patologica di UIP, in realtà trova un riscontro alla HRCT solo nelle fasi

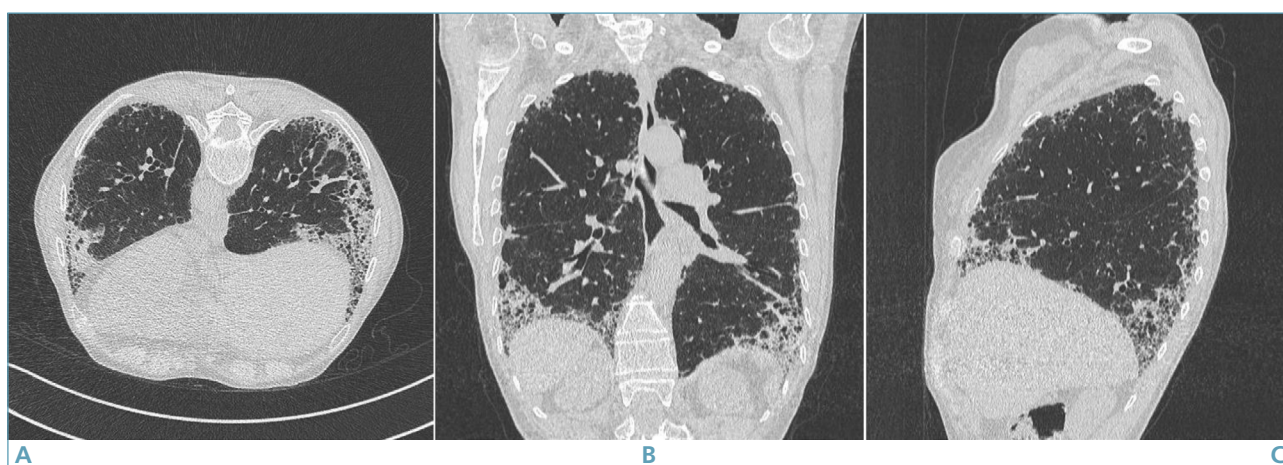


Figura 4. *Pattern* radiologico UIP (Polmonite Interstiziale Usuale) tipica (A-C). Le immagini HRCT assiali delle basi polmonari (A) e le ricostruzioni coronale (B) e sagittale (C) mostrano ispessimenti fibrotici reticolari dell'interstizio polmonare, a prevalente distribuzione sub-pleurica, basale bilaterale, con bronchiectasie da trazione e distorsione dell'architettura parenchimale; si associano multiple piccole cisti aeree in sede basale sub-pleurica, compatibili con *honeycombing*.

relativamente precoci della IPF, mentre in fase avanzata il quadro diventa molto più uniforme, caratterizzato da *honeycombing* e bronchiectasie "da trazione" che aumentano progressivamente di estensione.

Nonostante tutti i fattori sopra citati, si ritiene che la HRCT possa portare alla diagnosi di UIP tipica (Fig. 4) nel 50-60% dei casi, evitando di ricorrere all'esame biotico ²⁹⁻³¹, pur ricordando che l'*honeycombing* non è esclusivo appannaggio della IPF ma si può riscontrare in altre interstiziopatie fibrosanti (ad esempio CHP, NSIP e CTD, ma anche sarcoidosi, polmonite organizzativa in evoluzione fibrotica, etc.) ⁴³.

Tra i patologi l'accuratezza diagnostica e la concordanza inter-osservatore è moderatamente più elevata, pur considerando che nel 20% delle biopsie chirurgiche la diagnosi di *pattern* UIP viene posta con un basso livello di *confidence* ³². È poi noto che, dopo una biopsia chirurgica, eseguita su due lobi diversi, nel 12-26% dei casi il patologo può individuare un *pattern* UIP in un lobo e polmonite interstiziale non specifica (NSIP, *Non-Specific Interstitial Pneumonia*) nell'altro (forme "discordanti").

Ruolo della discussione multidisciplinare (MDD)

Nelle forme non tipiche è richiesta la discussione multidisciplinare del caso (MDD) che aumenta notevolmente la *confidence* diagnostica (fino all'80-90%) ^{33,34}. Nei casi non classificabili nonostante MDD, può essere utile ricorrere ad una classificazione pragmatica basata sulle caratteristiche cliniche e l'andamento nel tempo della malattia (*clinical behavior*), come proposto da alcuni autori. Sono stati infatti identificati 4 *cluster* diversi in base ad alcuni parametri clinici riscontrati alla diagnosi (sesso, razza, età, storia di fumo, etc.) che sembrano correlati con il decorso della malattia e la risposta alle terapie ³³⁻³⁵. Infine, l'adozione di un indice fisiologico composito (CPI:

derivato dal valore di DL_{CO} , FEV e FVC), la gravità delle bronchiectasie "da trazione", la presenza di *honeycombing* ed il diametro delle arterie polmonari sarebbero in grado di predire l'evoluzione della malattia ³⁶.

La MDD nei casi non classificabili dovrebbe essere ripetuta nel tempo ^{44,45} e ciò comporta una revisione della diagnosi clinico-radiologica nella metà circa dei casi, di quella anatomico-patologica (su biopsia chirurgica) nel 20% e una modifica della terapia in più del 40% (*working diagnosis*).

Progressione di malattia

Altro tema di fondamentale importanza nella valutazione delle interstiziopatie fibrosanti è quello della progressione ⁴⁶⁻⁴⁸ che è classicamente basata sulla clinica e sui test funzionali, dei quali tuttavia si conoscono i limiti. Dal punto di vista radiologico, una più veloce progressione è prevedibile in quei casi in cui, fin dalle fasi iniziali di malattia, si osserva estesa fibrosi, *honeycombing*, bronchiectasie o bronchiolectasie da trazione. Elementi prognosticamente rilevanti sono anche i segni indiretti di ipertensione polmonare (PH, *Pulmonary Hypertension*), le già citate adenopatie mediastiniche e l'ernia iatale ²³. La progressione può essere valutata con un *follow-up* HRCT, ma non vi è ancora un accordo sul *timing* della ripetizione della stessa, considerato anche che è possibile osservare talvolta un peggioramento clinico-funzionale a fronte di un *imaging* stabile.

Conclusioni

Lo studio delle interstiziopatie fibrosanti è un settore molto complesso della medicina e richiede l'interazione di più figure professionali, basti pensare che entità diverse dalla IPF possono presentare un quadro HRCT di UIP tipica o probabile. Una diagnosi differenziale accurata con la sola HRCT è possibile solo nel 50-60% dei casi, in quanto bi-

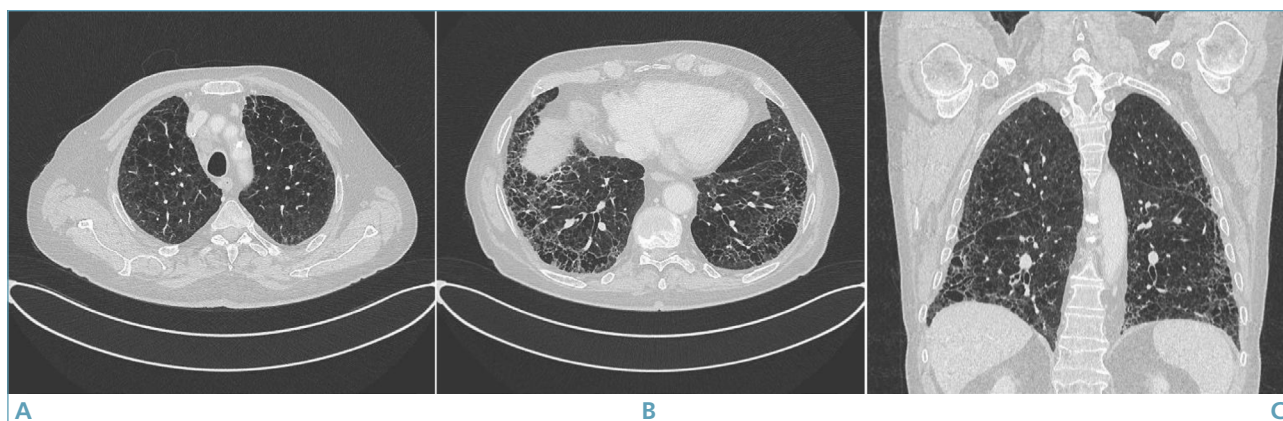


Figura 5. Fibrosi polmonare in combinazione con enfisema, CPFE (A-C). Le immagini HRCT assiali a livello degli apici (A) e delle basi polmonari (B), mostrano alterazioni enfisematose bilaterali con prevalenza ai lobi superiori (A), mentre in sede basale (B) sono visibili opacità reticolari e bronchiectasie da trazione. La ricostruzione coronale (C) evidenzia la distribuzione delle alterazioni enfisematose, prevalenti in sede medio-apicale, e fibrotiche, in sede basale.

sogna considerare anche reperti confondenti come l'AEF e la SRIF e condizioni complesse come la CPFE^{49,50} (Fig. 5). Inoltre, molti pazienti con IPF non presentano inizialmente il *pattern* radiologico UIP tipico e vengono provvisoriamente catalogati come indeterminati o *inconsistent*, per poi progredire verso un quadro classico.

Siamo quindi di fronte a patologie complesse da diagnosticare, tali da richiedere una competenza specifica ed un costante aggiornamento, in attesa dell'ausilio promettente dell'intelligenza artificiale¹⁴.

Un "effetto collaterale" delle ultime classificazioni è stato quello di catalogare molti casi di interstiziopatia fibrosante come quadri di fibrosi *possible*⁴⁰ e di ridurre il numero delle diagnosi di NSIP, *pattern* che per il patologo resta comunque il secondo per frequenza dopo la UIP. La tendenza negli ultimi tempi sembra essere quella di classificare (e trattare) direttamente queste forme come UIP/IPF senza eseguire la biopsia chirurgica, riducendo in tal modo l'importanza delle forme secondarie, specie CHP e CTD, che invece si gioverebbero di una diversa terapia. Senza accorgercene, stiamo forse "cambiando i connotati" delle malattie fibrosanti polmonari e se questo sia un bene o un male è ancora da vedere. Molto lavoro resta ancora da fare e dobbiamo rassegnarci a mantenere una quota di incertezza, almeno fino a quando non avremo più informazioni sulla biologia di queste malattie, con una analisi genomica, associata alla "behavioral analysis".

Bibliografia

- Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, et al. Imaging patterns are associated with interstitial lung abnormality progression and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:175-83. <https://doi.org/10.1164/rccm.201809-1652OC>
- Jin GY, Lynch D, Chawla A, et al. Interstitial lung abnormalities in a CT lung cancer screening population: prevalence and progression rate. *Radiology* 2013;268:536-71. <https://doi.org/10.1148/radiol.13120816>
- Hatabu H, Hunninghake GM, Lynch DA. Interstitial lung abnormality: recognition and perspectives. *Radiology* 2019;291:1-3. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181684>
- Walsh SLF, Richeldi L. Subclinical interstitial abnormalities. Lumping and splitting revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:121-3. <https://doi.org/10.1164/rccm.201901-0180ED>
- Tomassetti S, Ravaglia C, Poletti V. Diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev* 2017;26:144. <https://doi.org/10.1183/16000617.0004-2017>
- Poerio A, Monteduro F, Zompatori M. Comment on "Extracolonial findings at screening CT colonography: prevalence, benefits, challenges and opportunities". *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:W408. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18719>
- Copley SJ. Morphology of the aging lung on computed tomography. *J Thorac Imaging* 2016;31:140-50. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000211>
- Adegunsoye A, Oldham JM, Bonham C, et al. Prognosticating outcomes in interstitial disease by mediastinal lymph node assessment. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:747-59. <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0761OC>
- Miller ER, Putman RK, Diaz AA, et al. Increased airway wall thickness in interstitial lung abnormalities and idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:447-54. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201806-424OC>
- Iwasawa T, Okudela K, Takemura T, et al. Computer-aided quantification of pulmonary fibrosis in patients with lung cancer. Relationship to disease-free survival. *Radiology* 2019;292:489-98. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182466>
- Procter A, Jacobs J. Visual vs computer-based CT analysis for the identification of functional patterns in interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2019;25:426-33. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000589>
- Maldonado F, Moua T, Rajagopalan S, et al. Automated quantification of radiological patterns predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014;43:204-12. <https://doi.org/10.1183/09031936.00071812>
- Zavaletta VA, Bartholomai BJ, Robb RA. High resolution multi-detector CT aided tissue analysis and quantification of lung fibrosis. *Acad Radiol* 2007;14:772-87. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2007.03.009>
- Walsh SLF, Calandriello L, Silva M, Sverzellati N. Deep learning for classifying fibrotic lung disease on HRCT: a case cohort study. *Lancet Respir Med* 2018;6:837-45. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30286-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30286-8)
- Weatherly N, Eaden JA, Stewart NJ, et al. Experimental and quantitative imaging techniques in interstitial lung disease. *Thorax* 2019;74:611-9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211779>
- Newell JD, Tschirren J, Peterson MS, et al. Quantitative CT of interstitial lung disease. *Semin Roentgenol* 2019;54:73-9. <https://doi.org/10.1053/j.ro.2018.12.007>
- Walsh SLF. Imaging biomarkers and staging in IPF. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24:445-52. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000507>
- Jacob J, Pienn M, Payer C, et al. Quantitative CT derived vessel metrics in idiopathic pulmonary fibrosis. A structure-function study. *Respirology* 2019;24:445-52. <https://doi.org/10.1111/resp.13485>
- Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. A composite physiologic index derived from disease extent observed by CT. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:962-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.2111053>
- Kondoh Y, Taniguchi H, Ogura T, et al. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis without pulmonary function impairment. *Respirology* 2013;18:820-6. <https://doi.org/10.1111/resp.12082>
- Robbie H, Wells AU, Jacob J, et al. Visual and automated CT measurements of lung volume loss in IPF. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213:318-24. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.20884>
- Caminati A, Cassandro R, Harari S. Pulmonary hypertension in chronic interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2013;22:292-301. <https://doi.org/10.1183/09059180.00002713>
- Mackintosh JA, Desai SR, Adamali H, et al. In patients with IPF the presence of hiatus hernia is associated with disease progression and mortality. *Eur Respir J* 2019;53. <https://doi.org/10.1183/13993003.02412-2018>

- 24 Kono M, Fujita Y, Takeda K, et al. Clinical significance of lower-lobe interstitial lung disease on HRCT in patients with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respir Med* 2019;154:122-6. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.06.018>
- 25 Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for IPF: a Fleischner Society white paper. *Lancet Respir Med* 2018;6:138-53. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2)
- 26 Raghu G, Remy Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
- 27 Thomson CC, Duggal A, Bice T, et al. 2018 clinical practice guideline. Summary for clinicians. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:285-90. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201809-604CME>
- 28 Harari S, Caminati A. Idiopathic pulmonary fibrosis: from clinical trials to real life experiences. *Eur Respir Rev* 2015;24:420-7. <https://doi.org/10.1183/16000617.0042-2015>
- 29 Watadani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 2013;266:936-44. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112516>
- 30 Raghu G, Lynch D, Godwin JD, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with HRCT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing. Secondary analysis of a randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:277-84. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70011-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70011-6)
- 31 Walsh SLF, Calandriello L, Sverzellati N, et al. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on HRCT. *Thorax* 2016;71:45-51. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207252>
- 32 Rossi G, Cavazza A. Critical reappraisal of underlying histologic patterns in patients with suspected interstitial fibrosis. *Curr Opin Pulmon Med* 2019;25:434-41. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000595>
- 33 Hyldgaard C, Bendstrup E, Wells AU, et al. Unclassifiable interstitial lung disease. Clinical characteristics and survival. *Respirology* 2017;22:494-500. <https://doi.org/10.1111/resp.12931>
- 34 Cottin V, Wells A. Unclassified or unclassifiable interstitial lung disease: confusing or helpful disease category? *Eur Respir J* 2013;42:576-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00107713>
- 35 Adegunsoye A, Oldham JM, Chung JH, et al. Phenotypic clusters predict outcomes in a longitudinal interstitial lung disease cohort. *Chest* 2018;153:349-60. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.026>
- 36 Jacob J, Bartholomai BJ, Rajagopalan S, et al. Unclassifiable interstitial lung disease. Outcome prediction using CT and functional indices. *Respir Med* 2017;130:43-51. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.007>
- 37 Sverzellati N, Lynch DA, Hansell DM, et al. ATS/ERS classification of the idiopathic interstitial pneumonias: advances in knowledge since 2002. *Radiographics* 2015;35:1849-71. <https://doi.org/10.1148/rq.2015140334>
- 38 Escalon JG, Lynch DA. Imaging features of typical UIP. *QJM* 2018;111:653-55. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy098>
- 39 Walsh SLF, Wells AU, Sverzellati N, et al. Relationship between fibroblastic foci profusion and HRCT morphology in fibrotic lung disease. *BMC Med* 2015;24:13:241. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0479-0>
- 40 Richeldi L, Wilson KC, Raghu G. Diagnosing idiopathic pulmonary fibrosis in 2018. Bridging recommendations made by experts serving different societies. *Eur Respir J* 2018;52(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.01485-2018>
- 41 Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, et al. The 2018 diagnosis of IPF guidelines: surgical lung biopsy in probable UIP is not mandatory. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;9:1089-92. <https://doi.org/10.1164/rccm.201907-1324ED>
- 42 Chung JH, Landeras L. Probable UIP: what is the evidence that compels this classification and how is it different from the indeterminate category? *Semin Roentgenol* 2019;54:15-20. <https://doi.org/10.1053/j.ro.2018.12.006>
- 43 Tominaga J, Sakai F, Johkoh T, et al. Diagnostic certainty of idiopathic pulmonary fibrosis/UIP. The effect of the integrated clinic-radiological assessment. *Eur J Radiol* 2015;84:2640-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.08.016>
- 44 Mohning MP, Richards JC, Huie TJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. The radiologist's role in making the diagnosis. *Br J Radiol* 2019;92:20181003. <https://doi.org/10.1259/bjr.20181003>
- 45 Castillo D, Walsh SLF, Hansell DM, et al. Validation of multidisciplinary diagnosis in IPF. *Lancet Respir Med* 2018;6:88-9. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30023-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30023-7)
- 46 Cottin V, Wollin L, Fischer A, et al. Fibrosing interstitial lung diseases. Knowns and unknowns. *Eur Respir Rev* 2019;28:180100. <https://doi.org/10.1183/16000617.0100-2018>
- 47 Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol* 2011;21:1586-93. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2098-2>
- 48 Harari S. Beyond idiopathic pulmonary fibrosis. The world of progressive fibrosing interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2018;27:180110. <https://doi.org/10.1183/16000617.0110-2018>
- 49 Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. A distinct under recognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586-93. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00021005>
- 50 Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl 25):109-16. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.036>