

Lettura magistrale: La fibrosi polmonare idiopatica (IPF)

F. Varone

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è definita come una forma specifica di polmonite interstiziale fibrosante progressiva da cause sconosciute. La malattia è limitata al polmone e colpisce più frequentemente la popolazione adulta (generalmente la 6°-7° decade di vita). L'IPF è associata al pattern istopatologico e/o radiologico definito UIP (Usual Interstitial Pneumonia)¹. I sintomi principali sono dispnea progressiva e tosse cronica. La malattia è gravata da una prognosi peggiore di molte neoplasie, con una sopravvivenza media dalla diagnosi di circa 2-4 anni, sebbene il decorso sia altamente variabile e non prevedibile^{2, 3}.

L'IPF può presentare un decorso rapidamente ingravescente, o un decorso più lento, con progressiva perdita di funzionalità polmonare nel tempo. È però possibile in qualsiasi momento che il decorso venga bruscamente alterato dall'insorgenza di una esacerbazione acuta di malattia, evento caratterizzato da rapido ed inesorabile peggioramento clinico e mortalità elevatissima⁴.

In passato l'IPF era considerata come una malattia derivante da un insulto infiammatorio che poi esitava in fibrosi progressiva. Questo paradigma fisiopatologico è stato definitivamente abbandonato, anche dopo la pubblicazione di uno studio multicentrico randomizzato che ha dimostrato che un approccio terapeutico basato sull'immunomodulazione con utilizzo di prednisone, azatioprina ed N-acetilcisteina ha portato ad un significativo incremento della mortalità nei pazienti in braccio attivo di trattamento⁵.

Secondo l'attuale schema fisiopatologico l'IPF è associata con una serie di fattori di rischio genetici ed ambientali (fumo di sigaretta, esposizioni a polveri di legno e metallo, infezioni virali, inalazioni di particolato, silice, microaspirazioni). Queste esposizioni, croniche e ripetute nel tempo, agiscono determinando lesioni epiteliali polmonari. Le lesioni vanno a danneggiare un epitelio che, per anomalie genetiche, è caratterizzato da precoce senescenza ed apoptosi. In particolare la perdita di capacità staminale da parte dei pneumociti di 2° ordine gioca un ruolo centrale nella genesi della malattia. Le cellule epiteliali polmonari, così danneggiate, producono diversi fattori di crescita e citochine profibrotiche, come il transforming growth factor β (TGF β), il fibroblast growth factor (FGF) e il platelet-derived growth factor (PDGF). Tra i fattori genetici chiamati in causa vi sono geni associati con anomalie del surfattante, con il mantenimento dei telomeri, con le difese dell'organismo e con la funzione di barriera epiteliale. Questo processo determina l'attivazione aberrante di fibroblasti, la trasformazione in miofibroblasti (fenotipo cellulare invasivo nell'IPF), la deposizione incontrollata di matrice extracellulare, e il rimodellamento progressivo della struttura istologica polmonare⁶.

La diagnosi di IPF è di frequente ritardata in quanto i sintomi, come in molte condizioni patologiche polmonari, sono aspecifici ed attribuiti spesso ad altre patologie. All'auscultazione del torace sono spesso udibili i caratteristici crepitii a velcro⁷. La raccolta di dati anamnestici riveste particolare importanza poiché l'IPF è una diagnosi di

esclusione. È necessario infatti escludere la presenza di altre patologie sistemiche con interessamento polmonare, connettivopatie, malattie polmonari da esposizione, danno polmonare da farmaci⁸. Nell'algoritmo diagnostico dell'IPF la TC del torace in alta risoluzione riveste un ruolo di primo piano. La presenza di opacità reticolari bronchiectasie da trazione, e spazi aerei cistici disposti su più file con una distribuzione prevalentemente periferica, basale, bilaterale (polmone ad alveare o honeycombing) sono caratteristiche del pattern TC di "definite UIP". L'assenza di honeycombing, ma la presenza delle altre caratteristiche sopra elencate viene definito come pattern di "possible UIP"⁹. Tutti i casi in cui la HRCT del torace non è diagnostica dovrebbero teoricamente essere sottoposti a biopsia polmonare chirurgica. Tuttavia, visto il rischio di complicanze, e vista la morbilità e la mortalità associata a tale procedura, è necessario effettuare un bilancio rischio-beneficio prima di effettuare una biopsia chirurgica¹⁰. Il tipico pattern istopatologico UIP è caratterizzato da fibrosi interstiziale, coinvolgimento a chiazze, eterogeneità spaziale e temporale, fibrosi densa, distorsione dell'architettura polmonare, honeycombing microscopico (spazi cistici rivestiti da epitelio bronchiolare) e dalla presenza dei foci fibroblastici, considerati come aree proliferative di malattia attiva¹.

L'approccio diagnostico multidisciplinare dinamico (clinico, patologo, radiologo) è considerato attualmente il gold standard¹¹. È stato recentemente dimostrato che l'approccio multidisciplinare tra figure professionali esperte aumenta la confidenza e la concordanza diagnostica rispetto ad un approccio individuale¹². In passato numerosi trial clinici volti alla ricerca di terapie efficaci sull'IPF hanno avuto risultati fallimentari.

Negli ultimi anni, l'utilizzo di due farmaci, Pirfenidone e Nintedanib, efficaci nel rallentare il declino funzionale nel tempo, ha rivoluzionato l'approccio terapeutico alla malattia, dando nuova speranza ai malati e infondendo una grande linfa alla ricerca scientifica. Nel 2014, questi due farmaci sono stati approvati dall'ente regolatore statunitense FDA (Food and Drug Administration) per il trattamento dell'IPF. Il Nintedanib, un inibitore intracellulare di tirosin chinasi diretto contro numerosi bersagli tra i quali i recettori del platelet derived growth factor (PDGF), del fibroblast growth factor (FGF) e del vascular endothelial growth factor (VEGF), ha dimostrato una riduzione del tasso annuale di declino della capacità vitale forzata (FVC) rispetto al placebo, ed una riduzione del numero di esacerbazioni acute di malattia¹³. Il Pirfenidone, un composto piridinico con target recettoriale sconosciuto, con attività pleiotropiche antiinfiammatorie, antifibrotiche ed antiossidanti, ha dimostrato efficacia nel ridurre la proporzione di pazienti con declino annuale dell'FVC superiore al 10% rispetto al placebo, e di aumentare la proporzione di pazienti senza declino funzionale in un anno¹⁴. Entrambi questi farmaci presentano effetti collaterali (principalmente a livello gastrointestinale, e nel caso del pirfenidone anche a livello cutaneo) che sono però generalmente lievi o moderati, e nella maggior parte dei casi di facile gestione clinica grazie a modifiche del dosaggio. Dopo la pubblicazione di questi lavori, i due farmaci hanno riceduto una raccomandazione condizionale per l'uso terapeutico su pazienti con IPF nella revisione delle linee guida pubblicata nel 2015¹⁵. Lavori recentemente pubblicati hanno mostrato come tali farmaci siano efficaci in differenti fenotipi della malattia, ed anche nei pazienti con funzione polmonare conservata^{16, 17}. Gli straordinari risultati di questi recenti trials hanno dato il via alla sperimentazione di nuove molecole che stanno attualmente attraversando la fase 1 o la fase 2. Tra queste molecole,

che hanno come target varie e diverse vie profibrotiche, vi sono inibitori tirosin kinasici, anticorpi monoclonali, cellule staminali, antibiotici, farmaci diretti contro l'attivazione del transforming growth factor- β (Tabella 1).

Molecola	Clinicaltrials.gov numero registrativo	Disegno dello studio	Endpoints
FG-3019	NCT01890265	Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled	Efficacy and Safety
GSK3008348	NCT02612051	Phase 1, Randomized, Crossover, Placebo-controlled, Double blind	Safety and tolerability
GLPG1690	NCT02738801	Phase 2, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled, Multicenter	Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics
BMS-986020	NCT01766817	Phase 2, Randomized, Placebo-controlled, Double blind	Efficacy and safety
CC-90001	NCT02510937	Phase 1/2, Non-randomized, Open label	Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics
KD025	NCT02688647	Phase 2, Randomized, Open label, Single group	Safety, tolerability and activity
PBI4050	NCT02538536	Phase 2, Open-label, Single Arm	Safety and tolerability
GSK2126458	GSK2126458	Phase 1, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind	Safety, tolerability and pharmacokinetics
Sirolimus	NCT01462006	Phase 2, Placebo-Controlled, Crossover, Double blind	Change in peripheral blood concentration of CXCR4+ fibrocytes, safety and tolerability
BG00011 (STX100)	NCT01371305	Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled	Safety and tolerability
Dasatanib + Quercetin	NCT02874989	Phase 1, Single-group, Open-label	Efficacy and safety
Lebrikizumab	NCT01872689	Phase 2, Randomized, Double blind, Placebo-controlled	Efficacy and safety
TD139	NCT02257177	Phase 1/2, Randomized, Placebo-controlled, Double blind	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics
QAXT576	NCT00532233	Phase 2, Open label, Single group	IL-13 levels in blood
SAR156597	NCT02345070	Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled,	Efficacy and safety
IW001	NCT01199887	Phase 1, Single group, Open-label	Safety, tolerability, and biologic Effects
PRM-151	NCT02550873	Phase 2, Randomized, Double blind, Placebo-controlled	Efficacy
Tipelukast	NCT02503657	Phase 2, Randomized,	Efficacy, Safety and

		Placebo-Controlled, Double-Blind	Tolerability
Rituximab	NCT01969409	Phase 2, Randomized, Double blind, Placebo- controlled	Decrease of anti-HEp- 2 autoantibodies
hMSCs	NCT02013700	Phase 1, Randomized, Blinded and Placebo- controlled	Efficacy
hMSCs	NCT01919827	Phase 1, Single group, Open label	Safety and feasibility
Lung Stem Cells	NCT02745184	Phase 1/2, Single group, Open label	Efficacy and Safety
Cotrimoxazole	NCT01777737	Phase 3, Randomized, Double blind	Efficacy and safety
Azithromycin	NCT02173145	Phase 3, Randomized, Double blind, Placebo controlled	Cough reduction, lung function improvement

Tabella 1: Lista dei trials terapeutici su IPF attualmente in corso

Sono inoltre in corso trials di combinazione, il cui obiettivo è quello di valutare se un regime di combinazione di più farmaci può essere tollerato, sicuro ed efficace nei pazienti affetti da IPF. I trials di questo tipo tuttora in corso riguardano le combinazioni di pirfenidone e nintedanib, di pirfenidone e sildenafil, di nintedanib e sildenafil e di pirfenidone e vismodegib (Tabella 2).

Farmaci	Clinicaltrials.gov numero registrativo	Disegno dello studio	Endpoints
Pirfenidone + Nintedanib	NCT02598193	Phase 4, Open label, Non-Randomized, Single group	Safety and tolerability of combination therapy
Nintedanib + Pirfenidone	NCT02606877	Phase 4, Open label, Non-Randomized, Multiple-dose, Two group	Interaction in pharmacokinetics
Pirfenidone + Sildenafil	NCT02951429	Phase 2, Randomized, Placebo-controlled, Double Blind	Efficacy, safety, and tolerability
Nintedanib + Sildenafil	NCT02802345	Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double Blind	Efficacy and safety
Pirfenidone + Vismodegib	NCT02648048	Phase 1, Open label, Single group	Safety and tolerability

Tabella 2. Lista dei trials di terapia combinata in corso

Il principale obiettivo della ricerca scientifica in questo settore sarà quello di stoppare l'aberrante ed incontrollata deposizione fibrotica, che porta a danno tissutale pressoché irreversibile. La strada da percorrere sarà ancora molto lunga e tortuosa, ma la speranza di trovare una cura definitiva per l'IPF non è più una mera utopia.

BIBLIOGRAFIA

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
2. Vancheri C. Common pathways in idiopathic pulmonary fibrosis and cancer. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 265–72.
3. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431–40.
4. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: an international Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265–75.
5. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–77.
6. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017; 389: 1941-52.
7. Sellarés J, Hernández-González F, Lucena CM, et al. Auscultation of Velcro crackles is associated with usual interstitial pneumonia. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2573: doi: 10.1097/MD.0000000000002573.
8. Meyer KC. Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Transl Respir Med* 2014; 2: 4.
9. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
10. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med* 2006; 100: 1753–9.
11. Walsh SLF. Multidisciplinary evaluation of interstitial lung diseases : current insights. *Eur Respir Rev* 2017; 26: pii: 170002. doi: 10.1183/16000617.0002-2017.
12. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease : a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 557-65.
13. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med* 2014; 370: 2071–82.
14. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–92.
15. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice

Guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3-19. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST.

16. Albera C, Costabel U, Fagan EA, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Resp J* 2016; 48: 843–51.
17. Kolb M, Richeldi L, Behr J, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017; 72: 340-6.

Dott. Francesco Varone, UOC Pneumologia, Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli”, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza: francesco.varone@policlinicogemelli.it