

# I reperti radiologici sono fortemente associati alla diagnosi di polmonite interstiziale usuale\*

Gary W. Hunninghake, MD, FCCP; David A. Lynch, MD;  
Jeffrey R. Galvin, MD, FCCP†; Barry H. Gross, MD, FCCP; Nestor Müller, MD;  
David A. Schwartz, MD, FCCP‡; Talmadge E. King, Jr., MD, FCCP§;  
Joseph P. Lynch, III, MD, FCCP; Richard Hegele, MD, FCCP;  
James Waldron, MD; Thomas V. Colby, MD, FCCP;  
James C. Hogg, MD, FCCP

**Obiettivo:** Determinare quali reperti clinici e radiologici sono indipendentemente associati alla diagnosi di polmonite interstiziale usuale (UIP).

**Metodi:** Abbiamo recentemente dimostrato, utilizzando uno studio prospettico, multicentrico, condotto su pazienti con sospetta polmonite interstiziale idiopatica (IIP), che una diagnosi attendibile di UIP fatta da radiologi esperti era corretta nel 95% dei casi. Nel seguente articolo abbiamo ulteriormente analizzato i dati dello studio. Novantuno pazienti furono arruolati nello studio. Le caratteristiche cliniche, fisiologiche, delle radiografie toraciche e delle TC furono registrate e analizzate utilizzando un'analisi logistica regressiva univariata e multivariata per confrontare i pazienti con diagnosi istologica di UIP con quelli che avevano ricevuto un'altra diagnosi patologica.

**Risultati:** Cinquantaquattro dei 91 pazienti (59%) ricevettero una diagnosi di UIP. Le seguenti caratteristiche, raccolte da centri clinici di riferimento, erano associate alla diagnosi di UIP tramite analisi multivariate: lobi inferiori con aspetto ad alveare alla TC ad alta risoluzione (HRTC) [odd ratio, 11,45], reperti radiologici compatibili con UIP (odd ratio, 5,73), elevato rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC (odd ratio, 4,8), e assenza di storia di tabagismo (odd ratio, 0,19). Tra l'analisi multivariata delle specifiche caratteristiche della HRTC raccolte da quattro esperti radiologi toracici, l'aspetto a nido d'ape delle basi polmonari (odd ratio, 5,36), e le linee irregolari a livello dei campi superiori del polmonare (odd ratio, 6,28) erano i soli fattori indipendenti predittivi di UIP. La diagnosi di UIP può essere stabilita usando soltanto questi due fattori con una sensibilità del 74% e una specificità del 81%, e un valore predittivo positivo del 85%.

**Conclusioni:** Nei pazienti che si presentano con una sindrome clinica suggestiva per IIP, i reperti radiologici di lobi polmonari inferiori ad alveare e di linee irregolari nei lobi polmonari superiori sono più strettamente associati alla diagnosi di UIP.

(*CHEST Edizione Italiana 2003; 4:36-44*)

**Parole chiave:** radiografia toracica; polmonite interstiziale idiopatica; fibrosi polmonare idiopatica; malattia interstiziale polmonare; polmone; scansioni TC polmonari; torace; polmonite interstiziale usuale

**Abbreviazioni:** BOOP = bronchiolite obliterante con polmonite organizzata; DLCO = capacità di diffusione del monossido di carbonio; CFR = capacità funzionale residua; HRTC = tomografia computerizzata ad alta risoluzione; IIP = polmonite interstiziale idiopatica; FPI = fibrosi polmonare idiopatica; NSIP = polmonite interstiziale non specifica; UIP = polmonite interstiziale usuale; VA = volume alveolare

Si è sempre sostenuto che i pazienti che potrebbero avere una fibrosi polmonare idiopatica (FPI) dovrebbero sottoporsi a una biopsia polmonare a cielo aperto per stabilire la diagnosi.<sup>1</sup> Questa raccomandazione nasce dal fatto che altre malattie polmonari diffuse che possono clinicamente mimare la FPI hanno una prognosi migliore della FPI, e potrebbero richiedere una terapia alternativa.<sup>2-8</sup> Vari studi<sup>9-19</sup> hanno suggerito che le scansioni della TC ad alta risoluzione (HRTC) sono altamente specifiche per stabilire la trama morfologica della polmonite interstiziale usuale (UIP). In accordo con il recente

report dell'American Thoracic Society,<sup>1</sup> il termine *polmonite interstiziale usuale* si riferisce alla trama morfologica descritta da patologi e radiologi, mentre *fibrosi polmonare idiopatica* fa riferimento alla sindrome clinica idiopatica associata riconosciuta dai clinici.

Recentemente, abbiamo condotto uno studio multicentrico,<sup>20</sup> prospettico, cieco per valutare se reperti clinici, fisiologici e radiologici erano sufficienti per fare diagnosi di FPI. Lo studio, condotto da clinici e radiologi esperti, ha dimostrato che la biopsia polmonare era più utile in quei pazienti nei quali la diagnosi di FPI era incerta. Una diagnosi clinica sicura

di FPI (basata su caratteristiche cliniche e radiologiche) è stata formulata approssimativamente in metà dei pazienti e solitamente confermata patologicamente. Il primo studio non analizzò quali reperti clinici, fisiologici, o radiologici erano strettamente associati alla diagnosi patologica di UIP. Tali analisi sono state le basi di questo studio.

## MATERIALI E METODI

Sono stati valutati i dati ottenuti da una coorte che fu selezionata per stabilire se la biopsia polmonare è necessaria in tutti i pazienti per fare diagnosi di FPI.<sup>20</sup> La nostra coorte fu arruolata in otto centri (University of Iowa, Mayo Clinic-Scottsdale, University of Colorado, University of Michigan, University of Alabama, Medical University of South Carolina, University of Cincinnati, Baylor University), e tutti i dati furono acquisiti prospettivamente senza conoscere la diagnosi finale. Tutti i nuovi pazienti con sospetto di polmonite interstiziale idiopatica (IIP) furono inclusi nello studio se accosentivano a sottoporsi a una biopsia polmonare chirurgica e se le loro condizioni cliniche non la controindicavano. La biopsia chirurgica poteva essere svolta a cielo aperto o in toracosopia.

Lo studio fu disegnato per uniformare la valutazione dei pazienti con sospetto di FPI negli ambienti clinici. I pazienti con un sottostante disordine del tessuto connettivo, esposti ad agenti ambientali, a farmaci, o affetti da altri disordini che potevano causare fibrosi polmonare vennero esclusi dallo studio. Tutti i pazienti rimasti furono sottoposti a HRCT del torace e a broncoscopia con biopsia transbronchiale. La biopsia transbronchiale fu eseguita per determinare altre patologie polmonari oltre la UIP. Se la biopsia polmonare non era diagnostica, i pazienti si sottoponevano alla biopsia chirurgica e venivano arruolati nello studio. La HRCT del torace non è stata usata per

---

\*Dai Department of Medicine and Radiology, University of Iowa, Iowa City, IA, USA; Department of Medicine and Radiology, University of Colorado, Denver, CO, USA; Department of Medicine and Radiology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; Department of Pathology, University of Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, USA; Department of Medicine, Radiology and Pathology, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; Department of Pathology, University of Arkansas, Little Rock, AR, USA.

†Attualmente presso il Department of Radiologic Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, USA.

‡Attualmente presso il Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Division, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA.

§Attualmente presso il Department of Internal Medicine, San Francisco General Hospital, San Francisco, CA, USA.

Questo studio è stato supportato in parte dal National Heart, Lung and Blood Institute Specialized Center of Research Program on ILD.

Manoscritto ricevuto il 27 dicembre 2002; revisione accettata il 14 aprile 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Gary W. Hunninghake, MD, FCCP, University of Iowa College of Medicine and Veterans Administration Medical Center, Department of Internal Medicine, 200 Hawkins Dr, C33-GH, Iowa City, IA 52242; e-mail: gary-hunninghake@uiowa.edu

(CHEST 2003; 124:1215-1223)

decidere se un paziente doveva sottoporsi alla biopsia chirurgica.

Prima della biopsia chirurgica ma dopo i referti della HRCT e della biopsia transbronchiale, i pneumologi di ogni centro interpellato, che partecipavano allo studio, stimarono per certa la diagnosi di FPI consultandosi in seguito, se necessario, con radiologi e altri pneumologi. Il grado di certezza di FPI fu registrato come certo, incerto, o improbabile. Anche i pneumologi interpellati formularono soprattutto una diagnosi clinica, anche se non erano sicuri della diagnosi.

Le seguenti informazioni furono raccolte dai centri di ricerca attraverso un nucleo clinico di tre esperti pneumologi: (1) presenza e durata della tosse; (2) presenza e durata della dispnea; (3) storia di tabagismo; (4) storia di febbre, calo ponderale, mialgie, artralgie, rush cutanei, artrite; (5) presenza di ippocratismo digitale; (6) FEV<sub>1</sub>; (7) CFV; (8) capacità funzionale residua (CFR); (9) capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO); e (10) DLCO corretta col volume alveolare (VA) [DLCO/VA]. Il gruppo clinico valutò direttamente le radiografie toraciche e le scansioni della HRCT polmonare, ma non ebbero accesso ai referti radiologici. Basandosi su queste informazioni, ogni membro del gruppo, indipendentemente, formulò la propria diagnosi di FPI come certa, incerta, o improbabile, e diede soprattutto una diagnosi clinica anche se non era certo della diagnosi. Nessun tentativo fu fatto per sviluppare il consenso.

Quattro esperti radiologi toracici formarono un gruppo radiologico e, indipendentemente, valutarono le scansioni HRCT del polmone. Non furono fornite informazioni cliniche; comunque essi sapevano che era in esame la FPI. I radiologi non ebbero accesso alle radiografie toraciche. Ogni membro del gruppo espose le proprie opinioni sulla diagnosi di FPI come certa, incerta, o improbabile, e formulò soprattutto una diagnosi clinica. Nessun tentativo fu fatto per sviluppare il consenso. Anche se i criteri per diagnosticare la FPI per mezzo della HRCT non erano stati definiti in precedenza, i radiologi basarono la diagnosi attendibile di UIP sulla presenza di opacità reticolare predominante alle basi e perifericamente, frequentemente associata a trazione da bronchiectasie e aspetti ad alveare, e dall'assenza di caratteristiche di altre malattie, come noduli o estese aree a vetro smerigliato.

Tre anatomo-patologi polmonari formarono un gruppo e indipendentemente valutarono gli stessi set di vetrini. Non furono date informazioni cliniche; in ogni caso essi erano al corrente che era in esame la FPI. Essi formularono una diagnosi soprattutto patologica; se non erano sicuri della diagnosi indicarono una diagnosi secondaria. Nessun tentativo fu fatto per sviluppare un consenso. Per lo scopo dello studio, il "gold standard" per la diagnosi patologica di presenza o assenza di UIP fu basato sull'accordo di due o più patologi.

## Analisi dei dati

Il test esatto di Fisher è stato usato nell'analisi univariata per determinare la correlazione di reperti con la diagnosi attendibile di UIP o la diagnosi di FPI all'interno di un gruppo. Queste variabili furono incluse come possibili fattori per entrare per gradi nella regressione logistica del modello usando criteri selezionati.<sup>21</sup>

## RISULTATI

Novantuno pazienti sono stati sottoposti a biopsia chirurgica polmonare. Globalmente la UIP è stata confermata in 54 casi e non presente in 37 casi. Dei 37 pazienti senza UIP, 1 paziente aveva la silicosi, 12

pazienti una bronchiolite polmonare, 7 soggetti una polmonite da ipersensibilità, 3 pazienti avevano una sarcoidosi, 1 paziente istocitosi X, 2 pazienti enfisema, 1 bronchiolite obliterante con polmonite organizzata (BOOP), 6 pazienti avevano una polmonite interstiziale non specifica (NSIP), 2 soggetti erano affetti da carcinoma broncoalveolare, 1 individuo soffriva di ipertensione polmonare, e 1 aveva una polmonite eosinofila. La demografia della popolazione dello studio è stata descritta, nel dettaglio, nel report iniziale di questo studio.<sup>20</sup>

La Tabella 1 mostra i segni clinici raccolti dai centri clinici di riferimento per tutti i pazienti arruolati nello studio. La tosse e la dispnea non erano significativamente differenti tra i pazienti con o senza UIP. Una storia di abitudine al fumo di sigaretta e la presenza di sintomi sistemici al momento della valutazione, in particolare mialgie e artralgie, erano caratteristiche più comuni in pazienti senza UIP.

La Tabella 2 riporta reperti clinici nei pazienti basati sul livello di certezza della diagnosi clinica di FPI. Tra i centri clinici, i casi che erano stati definiti come esempi di FPI rispetto ai pazienti con meno sintomi sistemici all'arruolamento (specialmente febbre e mialgie) o nella loro storia (soprattutto mialgie e rush cutaneo) sono stati confrontati con quelli con diagnosi incerta o improbabile.

La Tabella 3 mostra l'analisi multivariata dei fattori, registrati nei centri clinici, che erano associati a una diagnosi patologica, confermata, di UIP. Tre segni erano positivamente associati a una diagnosi di UIP: evidenza alle scansioni HRTC di aspetto ad alveare dei lobi inferiori polmonari, reperti radiografici toracici compatibili con UIP, e alto rapporto FEV<sub>1</sub>/CFV. Una storia di fumo di sigaretta (sia presente che pregressa) era associata a una diagnosi diversa. I riscontri radiografici toracici compatibili con la diagnosi di FPI e le scansioni della HRTC

**Tabella 1—Reperti clinici registrati da Centri Clinici nei pazienti con e senza UIP\***

Segni clinici	Con UIP (n = 54)	Senza UIP (n = 34)	Valore di p
Sintomi di malattia polmonare	54 (100)	37 (100)	
Tosse	45 (84)	29 (78)	0,592
Dispnea	50 di 53 (94)	36 (97)	0,641
Fumo di sigaretta			
Presente	7 di 51 (14)	8 (22)	0,064
Pregresso	24 di 51 (47)	23 (62)	
Sintomi/segni sistemici, presenti	18 (33)	20 (54)	0,055
Febbre	3 (6)	5 (14)	0,263
Calo ponderale	7 (13)	8 (22)	0,389
Mialgie	5 (9)	9 (24)	0,075
Artralgie	3 di 53 (6)	9 (24)	0,024
Rush cutanei	3 di 53 (6)	0 di 36 (0)	0,269
Artrite	3 di 53 (6)	4 di 36 (11)	0,434
Ippocratismo digitale	8 di 51 (16)	6 (16)	1,000
Sintomi/segni sistemici di malattia polmonare	16 (30)	15 (41)	0,368
Febbre	9 (17)	4 (11)	0,549
Calo ponderale	4 (7)	5 (14)	0,478
Mialgie	5 (9)	5 (14)	0,735
Artralgie	2 di 52 (4)	5 di 35 (9)	0,112
Rush cutanei	3 di 52 (6)	3 di 35 (9)	0,681
Artrite	2 di 52 (4)	3 di 35 (9)	0,388
Prove funzionali polmonari			
FEV <sub>1</sub> , assoluto	2,02 ± 0,60	2,07 ± 0,85 (n = 36)	0,734
FEV <sub>1</sub> , % predetto	74,56 ± 17,47	66,94 ± 22,62 (n = 36)	0,093
CVF, assoluto	2,51 ± 0,78	2,70 ± 0,94 (n = 36)	0,294
CVF, % predetto	68,02 ± 14,37	65,44 ± 16,56 (n = 36)	0,436
CRF, assoluto	2,15 (1,77-2,90)(n = 45)	2,46 (1,75-3,15) (n = 33)	0,436
CFR, % predetto	67 (59-77) (n = 38)	62 (55-90) (n = 33)	0,876
DLCO, assoluto	11,40 (9,60-15,01) (n = 51)	12,90 (10,26-19,44) (n = 36)	0,069
DLCO, % predetto	53 (42-61) (n = 51)	53 (40-63) (n = 34)	0,747
DLCO/VA	3,64 ± 1,16 (n = 40)	3,83 ± 1,48 (n = 32)	0,546
DLCO/VA, % predetto	81,62 ± 27,38 (n = 37)	90,00 ± 30,66 (n = 36)	0,276
Emogasanalisi			
pH	7,42 ± 0,02 (n = 50)	7,43 ± 0,06 (n = 33)	0,384
PaCO <sub>2</sub>	38 (35-41) (n = 50)	36 (32-39) (n = 33)	0,015
PaO <sub>2</sub>	72,5 (67-85) (n = 50)	70,0 (65-83) (n = 33)	0,405

\*I dati sono presentati come N. (%), ± DS, o mediana (25° a 75° percentile).

**Tabella 2—Associazione tra reperti clinici e diagnosi certa di FPI formulata dai Centri Clinici\***

Reperti clinici	Reperti			Valore di p
	Certi (n = 46)	Incerti (n = 36)	Improbabili (n = 9)	
Sintomi di malattia polmonare	46 (100)	36 (100)	9 (100)	
Tosse	38 (83)	28 (78)	8 (89)	0,730
Dispnea	43 (93)	35 (97)	8 di 8 (100)	0,745
Fumo di sigaretta				
Presente	5 di 43	9 (25)	1 (11)	0,517
Pregresso	23 di 43 (53)	19 (53)	5 (56)	
Sintomi/segni sistemici, presenti	16 (35)	18 (50)	4 (44)	0,388
Febbre	2 (4)	3 (8)	3 (33)	0,040
Calo ponderale	6 (13)	8 (22)	2 (22)	0,267
Mialgie	3 (7)	9 (25)	2 (22)	0,042
Artralgie	5 (11)	5 di 35 (14)	2 (22)	0,607
Rush cutanei	1 (2)	1 di 35 (3)	1 di 8 (13)	0,306
Artrite	4 (9)	3 di 35 (9)	0 di 8 (0)	1,0
Ippocratismo digitale	8 di 45 (18)	5 di 34 (15)	1 (11)	0,915
Sintomi/segni sistemici di malattia polmonare	9 (20)	18 (50)	4 (44)	0,009
Febbre	3 (7)	7 (19)	3 (33)	0,047
Calo ponderale	2 (4)	5 (14)	2 (22)	0,117
Mialgie	1 (2)	7 (19)	2 (22)	0,018
Artralgie	3 (7)	3 di 33 (9)	1 di 8 (13)	0,606
Rush cutanei	0 (0)	5 di 33 (15)	1 di 8 (13)	0,014
Artrite	2 (4)	3 di 33 (9)	0 di 8 (0)	0,783
Prove funzionali polmonari				
FEV <sub>1</sub> , assoluto	2,01 ± 0,60	2,17 ± 0,85 (n = 85)	1,65 ± 0,51	0,133
FEV <sub>1</sub> , % predetto	74,39 ± 15,54	70,63 ± 22,87 (n = 35)	60,22 ± 25,33	0,141
CVF, assoluto	2,48 ± 0,80	2,83 ± 0,91 (n = 35)	2,18 ± 0,59	0,054
CVF, % predetto	65,22 ± 13,74	70,97 ± 15,51 (n = 35)	60,56 ± 19,18	0,099
CRF, assoluto	2,15 (1,75-2,62) (n = 37)	2,29 (1,86-3,12) (n = 32)	2,47 (1,73-2,95)	0,804
CFR, % predetto	65 (56-72) (n = 33)	66 (58-85) (n = 29)	77 (55-84)	0,557
DLCO, assoluto	11,14 (8,90-14,75) (n = 44)	14,60 (10,70-20,20) (n = 35)	11,46 (8,92-13,87) (n = 8)	0,006
DLCO, % predetto	52 (38-59) (n = 42)	56 (49-72) (n = 35)	45,5 (34-51,5) (n = 8)	0,011
DLCO/VA	3,53 ± 1,25 (n = 36)	4,08 ± 1,32 (n = 29)	3,28 ± 1,39 (n = 7)	0,153
DLCO/VA, % predetto	76,45 ± 25,34 (n = 31)	95,29 ± 31,14 (n = 24)	86,60 ± 23,82 (n = 5)	0,051
Emogasanalisi				
pH	7,42 ± 0,03 (n = 44)	7,43 ± 0,05 (n = 30)	7,42 ± 0,06	0,581
PaCO <sub>2</sub>	37 (34-40) (n = 44)	36 (33-40) (n = 30)	39 (37-40)	0,569
PaO <sub>2</sub>	70 (65,5-80,5) (n = 44)	78 (66-87) (n = 30)	69 (65-78)	0,193

\*I dati sono presentati come N. (%), ± DS, o mediana (25° a 75° percentile).

polmonare che mostravano aspetti a nido d'ape dei lobi inferiori hanno dimostrato la forte associazione coi segni patologici di UIP. La presenza di ciascuno di questi reperti aveva una alta sensibilità per la diagnosi (93%) ma una bassa specificità (43%) [Tabella 4]. Il valore predittivo positivo per la diagnosi di UIP quando uno di questi reperti era presente era del 71%, e il valore predittivo negativo era pari al 79%. Approssimativamente due terzi dei pazienti con UIP presentavano entrambi i reperti. Quando entrambi i reperti erano presenti, la specificità era elevata (89%), con un valore predittivo positivo del 90%. Il valore predittivo negativo era del 63%.

La Tabella 5 mostra l'analisi multivariata di fattori, raccolti dal gruppo clinico, che erano associati alla diagnosi patologica di UIP. Solo due osservazioni predicevano la diagnosi di UIP: le scansioni HRTC

compatibili con FPI (lobi inferiori a nido d'ape) e i reperti radiografici toracici compatibili con UIP. Quando entrambi i segni erano presenti, la sensibilità per la diagnosi di FPI era alta (91%), ma la specificità bassa (72%) [Tabella 6]. Il valore predittivo positivo per formulare diagnosi UIP quando uno di tali segni era presente era del 83%, e il valore predittivo negativo era del 84%. Quando vi erano entrambi i reperti, la sensibilità era del 78%, la specificità era del 87%, il valore predittivo positivo era del 89%, mentre quello negativo era del 72%.

La Tabella 7 mostra un'analisi univariata dei segni delle HRTC polmonari, evidenziati dal gruppo dei radiologi, che erano associati alla UIP. Come si vede, un numero di reperti, incluse linee irregolari, aspetto ad alveare e trazione bronchiectasica, nei campi polmonari superiori, medi e inferiori, erano

**Tabella 3—Centri Clinici: analisi multivariata dei fattori associati con una diagnosi patologica di UIP\***

Segni clinici	Odd Ratio (95% intervallo di confidenza)†	Valore di p
Lobi inferiori ad alveare alla HRTC	11,45 (2,97-44,17)	0,0004
Radiografia compatibile con UIP	5,73 (1,55-21,14)	0,009
FEV <sub>1</sub> /CVF, %		
80-85 rispetto a < 80	3,28 (0,75-14,38)	0,115
> 85 rispetto a < 80	4,78 (1,06-21,43)	0,041
Abitudine al fumo		
Presente vs assente	0,77 (0,12-5,07)	0,783
Pregressa vs assente	0,19 (0,04-0,90)	0,036

\*Associazione di segni clinici, raccolti dai Centri Clinici, con la diagnosi di UIP.

†Da analisi logistiche multiple regressive.

associati a una diagnosi certa di UIP. La prevalenza di aspetti a nido d'ape e di trazioni bronchiectasiche era maggiore in campo polmonare medio e inferiore rispetto a quello superiore, riflettendo il gradiente di severità cranio-caudale tipico di questa patologia, ma la prevalenza di linee irregolari nelle tre zone era pressochè uguale. La Tabella 8 riporta un'analisi multivariata dei segni che erano associate alla diagnosi patologica di UIP. È importante notare che le radiografie toraciche e le informazioni cliniche non erano consultabili da questo gruppo. Due reperti della HRTC polmonare erano associati alla diagnosi di UIP: aspetto ad alveare a livello dei lobi inferiori e linee irregolari nei lobi superiori. Quando uno di questi reperti era presente, la sensibilità era del 91%, la specificità era del 64%, il valore predittivo positivo era del 79% e quello negativo era dell'82% (Tabella 9). Quando entrambi erano presenti, la sensibilità era del 74%, la specificità era dell'81%, il valore predittivo positivo era dell'85% e quello negativo era del 67%.

**Tabella 4—Centri Clinici: sensibilità, specificità e valori predittivi positivi e negativi della diagnosi di UIP\***

Segni Clinici	Sensibilità	Specificità	Valore predittivo positivo	Valore predittivo negativo
Aspetto ad alveare del lobo inferiore alla HRTC	72,2 (39 su 54)	58,4-83,5%	78,4 (29 su 37), 61,8-90,2%	83,0 (39 su 47), 69,1-92,4%
Radiografia compatibile con UIP	87,0 (47 su 54)	75,1-94,6%	54,3 (19 su 35), 36,7-71,2%	74,6 (47 su 63), 62,1-84,7%
Aspetto ad alveare del lobo inferiore alla HRTC o radiografia compatibile con FPI	92,6 (50 su 54)	82,1-97,9%	42,9 (15 su 35), 26,3-60,7%	71,4 (50 su 70), 59,4-81,6%
Aspetto ad alveare del lobo inferiore alla HRTC e radiografia compatibile con FPI	66,7 (36 su 54)	52,5-78,9%	88,6 (31 su 35), 73,3-96,8%	90,0 (36 su 40), 76,3-97,2%
				63,3 (31 su 49), 48,3-76,6%

\*I dati sono presentati in % (N. di pazienti), intervallo di confidenza 95%.

**Tabella 5—Determinazioni del gruppo clinico: analisi multivariata dei fattori associati alla diagnosi patologica di UIP**

Segni clinici	Odd Ratio (95% intervallo di confidenza)*	Valore di p
HRTC compatibile con FPI	5,46 (1,37-21,78)	0,016
Radiografia compatibile con FPI	7,70 (1,90-31,15)	0,004

\*Da analisi logistiche multiple regressive.

## DISCUSSIONE

La FPI è una malattia polmonare diffusa, progressiva, solitamente fatale. Storicamente, la biopsia polmonare chirurgica è stata raccomandata per formulare la diagnosi di FPI ed escludere gli altri processi patologici che potevano mimare tale malattia. Abbiamo riportato che nei casi in cui i clinici erano certi della diagnosi di FPI, basata su dati clinici e radiologici, la biopsia polmonare a cielo aperto poteva non essere necessaria.<sup>20</sup> Qui, abbiamo caratterizzato i reperti che erano più strettamente associati a una diagnosi di FPI sia confermata istologicamente che formulata clinicamente. Questa analisi dimostra che i segni che più fortemente indicano una corretta diagnosi di FPI sono una radiografia del torace e delle scansioni HRTC polmonari compatibili. Seppure altri fattori erano associati alla diagnosi di UIP, essi perdono il loro valore predittivo utilizzando un'analisi multivariata.

Nel nostro studio, essenzialmente tutti i pazienti con FPI avevano presentato tosse e dispnea per un periodo variabile tra 4 settimane e 3,5 anni. Ciò è simile ai riscontri sulla popolazione di Turner-Warwick et al.,<sup>22</sup> in cui il 92% aveva presentato dispnea per una durata inferiore a 4 settimane fino a 21 anni e 73% aveva tosse. Differentemente al loro studio, solo il 9% dei nostri pazienti aveva qualche segno o

**Tabella 6—Reperti del Gruppo Clinico: sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo della diagnosi di UIP\***

Reperti clinici	Sensibilità	Specificità	Valore prognostico positivo	Valore prognostico negativo
HRTC compatibile con FPI	79,6 (43 su 54), 66,5-89,4%	83,8 (31 su 37), 68,0-93,8%	87,8 (43 su 49), 75,2-95,4%	73,8 (31 su 42), 58,0-86,1%
Radiografia compatibile con FPI	88,9 (48 su 54), 77,4-95,8%	75,0 (27 su 36), 57,8-87,9%	84,2 (48 su 57), 72,1-92,5%	81,8 (27 su 33), 64,5-93,0%
HRTC compatibile con FPI e radiografia compatibile con FPI	90,7 (49 su 54), 79,7-96,9%	72,2 (26 su 36), 54,8-85,8%	83,1 (49 su 59), 71,0-91,6%	83,9 (26 su 31), 66,3-94,6%
HRTC compatibile con FPI o radiografia compatibile con FPI	77,8 (42 su 54), 64,4-88,0%	86,5 (32 su 37), 71,2-95,5%	89,4 (42 su 47), 76,9-96,4%	72,7 (32 su 44), 57,2-85,0%

\*I dati sono presentati come % (N. di pazienti), intervallo di confidenza 95%.

**Tabella 7—Reperti HRTC in pazienti con e senza UIP\***

Reperti HRTC polmonare	Con UIP (n = 53)	Senza UIP (n = 36)	Valore di p
<b>Alterazioni polmonari</b>			
Superiore	49 (92)	28 (78)	0,061
Medio	50 (94)	26 (72)	0,006
Inferiore	51 (96)	30 (83)	0,057
<b>Vetro smerigliato</b>			
Superiore	27 (51)	21 (58)	0,523
Medio	39 (74)	23 (64)	0,356
Inferiore	42 (79)	26 (72)	0,458
<b>Consolidazione</b>			
Superiore	0 (0)	0 (0)	
Medio	1 (2)	1 (3)	1,0
Inferiore	1 (2)	0 (0)	1,0
<b>Linee irregolari</b>			
Superiore	45 (85)	11 (31)	< 0,0001
Medio	44 (83)	16 (44)	0,0002
Inferiore	48 (91)	18 (50)	< 0,0001
<b>Trazione bronchiectasica</b>			
Superiore	18 (34)	3 (8)	0,005
Medio	27 (51)	6 (17)	0,002
Inferiore	40 (75)	10 (28)	< 0,0001
<b>Alveare</b>			
Superiore	30 (57)	6 (17)	0,0002
Medio	34 (64)	7 (19)	< 0,0001
Inferiore	42 (79)	9 (25)	< 0,0001
<b>Enfisema</b>			
Superiore	8 (15)	11 (31)	0,114
Medio	3 (6)	6 (17)	0,150
Inferiore	1 (2)	3 (8)	0,299
<b>Trama broncovascolare accentuata</b>			
Presenza di adenopatia	28 su 51 (55)	3 su 74 (9)	0,002
<b>Malattia pleurica presente</b>			
Ipessimento pleurico	2 su 52 (4)	0 (0)	0,519
Versamento pleurico	1 su 52 (2)	1 su 35 (3)	1,0

\*I dati sono presentati come N. (%).

sintomo associato, mentre il 21% della popolazione di Turner-Warwick et al<sup>22</sup> aveva questi reperti. Un spiegazione probabile per queste differenze è che il nostro studio escludeva i pazienti con malattie del tessuto connettivo, mentre il 30% della loro popolazione aveva disordini immunologici associati. Benchè mialgie e artralgie avevano una correlazione negativa con la diagnosi certa di FPI nella nostra

**Tabella 8—Reperti radiologici: analisi multivariata dei fattori associati alla diagnosi patologica di UIP**

Reperti HRCT	Odd Ratio (95% intervallo di confidenza)*	Valore di p
Linee irregolari di lobi superiori	6,28 (1,80-21,89)	0,004
Aspetto ad alveare del lobo inferiore	5,36 (1,58-18,22)	0,007

\*Da analisi multiple di regressione logistica.

Tabella 9—Risultati del Gruppo Clinico: sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo della diagnosi di UIP\*

Reperti clinici	Sensibilità	Specificità	Valore predittivo positivo	Valore predittivo negativo
Linee irregolari nei lobi inferiori	84,9 (45 su 53), 72,4-93,3%	75,0 (27 su 36), 57,8-87,9%	80,4 (45 su 56), 67,6-89,8%	75,8 (25 su 33), 57,7-88,9%
Lobi inferiori ad alveare	79,3 (42 su 53), 65,8-89,2%	69,4 (25 su 36), 51,9-83,7%	82,4 (42 su 51), 69,1-91,6%	71,1 (27 su 38), 54,1-84,6%
Linee irregolari nei lobi superiori e lobi inferiori ad alveare	90,6 (48 su 53), 79,3-96,9%	63,9 (23 su 36), 46,2-79,2%	78,8 (48 su 61), 66,3-88,1%	82,1 (23 su 28), 63,1-93,9%
Linee irregolari nei lobi superiori o lobi inferiori ad alveare	73,6 (39 su 53), 59,7-84,7%	80,6 (29 su 36), 64,0-91,8%	84,8 (39 su 46), 71,1-93,7%	67,4 (29 su 43), 51,5-80,9%

\*I dati sono presentati come % (N. di pazienti), intervallo di confidenza 95%.

analisi univariata, tali sintomi avevano un piccolo valore globale predittivo nel formulare o escludere la diagnosi di FPI. La spiegazione verosimile di ciò è la mancanza di specificità di questi reperti in pazienti che presentavano una malattia polmonare interstiziale. I pazienti con polmonite interstiziale, per esempio, in genere si presentano con una tosse insistente e con dispnea,<sup>2</sup> e alcuni pazienti con FPI possono avere sintomi sistemici.

I reperti radiologici, in questo studio, erano predittivi sia delle diagnosi confermate che di quelle clinicamente attendibili di FPI. Molti studi<sup>9-15</sup> hanno suggerito che i reperti della HRTC toracica potrebbero fornire specifiche informazioni sulla patologia interstiziale polmonare. Diversi di questi studi<sup>10,15</sup> hanno ciascuno quantificato il grado o l'attività della FPI confrontando reperti della HRTC toracica con i risultati degli studi istopatologici. Altri studi<sup>9,11,13</sup> hanno retrospettivamente confrontato i reperti della HRTC di differenti malattie interstiziali con l'istopatologia, suggerendo che questo strumento potrebbe essere sufficiente per fare diagnosi di malattia interstiziale polmonare. Uno studio condotto da Nagai et al<sup>23</sup> confronta le scansioni della HRTC toracica con la radiografia del torace, le caratteristiche cliniche e fisiologiche delle differenti IIPs. Il loro studio trovò una differenza tra i reperti della radiografia toracica nella UIP, NSIP, e BOOP. Zone infiltrate bilaterali erano presenti maggiormente nella BOOP e nella NSIP, e immagini reticolari e nodulari predominavano nella UIP. Quello studio supportava la nostra osservazione che una radiografia del torace compatibile con FPI era un fattore prognostico indipendente della diagnosi di UIP. Tale studio inoltre trovava una differenza statisticamente significativa tra la presenza di zone ad alveare nelle scansioni HRTC polmonari nella UIP comparate con BOOP o NSIP.<sup>23</sup> Hertman et al<sup>13</sup> hanno dimostrato che la polmonite interstiziale desquamativa e la UIP potevano essere distinte sulla base di una sezione sottile della HRTC toracica, con la polmonite interstiziale desquamativa che mostrava un grado maggiore di attenuazione a vetro smerigliato e un minor grado di alterazioni cistiche, nonostante la distribuzione simile alla UIP. Questi studi, indicando che la FPI poteva essere distinta, tramite la radiografia del torace e la HRTC polmonare, dalle malattie polmonari interstiziali che frequentemente la mimano, sono concordi con i nostri riscontri che i reperti radiologici sono più utili nel formulare una diagnosi di FPI.

Mentre il polmone ad alveare è sempre stato riconosciuto come un reperto comune alla HRTC nei pazienti con FPI, il nostro studio suggerisce anche che la FPI è associata più frequentemente delle condizioni simili ad opacità irregolari o reticolari e

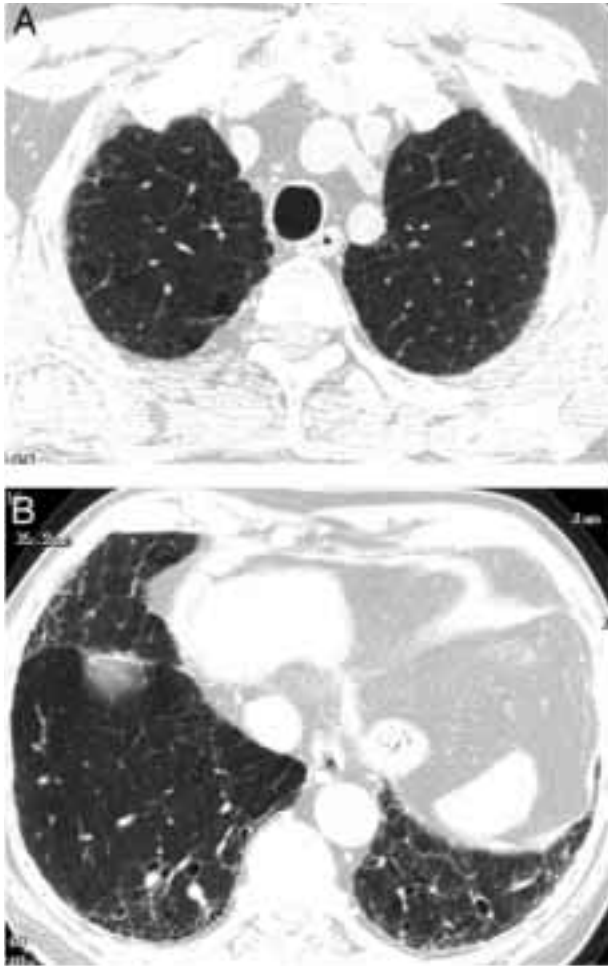


FIGURA 1. Uomo sessantacinquenne con FPI. Immagine TC assiale del polmone superiore e inferiore che mostra anomalie basali e periferiche, con trazione bronchiectasica e aspetto ad alveare subpleurico (*in basso, B*). Nonostante le alterazioni siano più evidenti alla base, ci sono linee irregolari subpleuriche all'apice (*in alto, A*). È inoltre visibile agli apici un enfisema moderato.

trazioni bronchiectasiche. Dato che questi reperti sono solitamente associati ad aspetto ad alveare dei lobi polmonari inferiori, essi non figuravano come fattori prognostici di UIP nell'analisi multivariata, con l'eccezione delle linee irregolari dei lobi superiori. La scoperta che le linee irregolari dei lobi polmonari superiori sono un importante fattore predittivo indipendente di UIP è a prima vista sorprendente, dato che la UIP è un processo a predominanza basale. La Tabella 7 mostra che la prevalenza di linee irregolari dei lobi superiori in quelli con UIP era 85% in confronto al 31% di quelli con altre diagnosi. Anche se la concentrazione e l'estensione dell'anormalità del parenchima del polmone nei casi di UIP si dimostra sempre più intensa nei lobi inferiori dei polmoni, i nostri risultati suggeriscono che la fibrosi polmonare della UIP coinvolge le zone superiori del polmone e che questo risultato può

essere usato per distinguere la UIP dalle altre condizioni con simile presentazione clinica. L'utilizzo di queste nuove informazioni dovrebbe favorire l'aumento di specificità della HRTC nella diagnosi della UIP. In questo studio, il reperto dei lobi inferiori ad alveare era associato a una specificità del 69% per la diagnosi di UIP, paragonata a una specificità dell'81% per la combinazione del campo polmonare inferiore ad alveare con linee irregolari nei campi superiori.

Una critica che può essere mossa al nostro studio è che il gruppo dei radiologi non ha valutato le radiografie del torace. Anche se la radiografia toracica può essere d'aiuto nel suggerire la diagnosi di UIP, la HRTC è sia più sensibile che più specifica nel formulare questa diagnosi,<sup>9,24</sup> e quindi la fornitura delle radiografie toraciche al gruppo di radiologi probabilmente non avrebbe migliorato la sensibilità e la specificità dei loro risultati per la UIP in questo studio. Un'altra critica possibile è che il nostro studio non definisce, *a priori*, che cosa dovrebbero mostrare le scansioni della HRTC polmonare o la radiografia toracica dei pazienti con UIP. I clinici e i radiologi hanno basato le loro decisioni su descrizioni precedenti dei reperti della UIP nelle scansioni HRTC polmonari, incluse placche, anomalie reticolari subpleuriche, trazioni bronchiectasiche e aspetto ad alveare, con prevalenza basale.<sup>9,11-13,23,25</sup> I reperti classici della radiografia toracica nella UIP comprendono una trama reticolare o reticolonodulare predominante alle basi e, in stadio avanzato, aree cistiche che rappresentano polmoni ad alveare.<sup>23,25</sup> Questo studio è importante, soprattutto perché riporta i risultati delle scansioni HRTC polmonari che possono essere usate in futuri studi prospettici (Fig. 1).

Noi sentiamo che questo studio apporta nuove importanti informazioni per i clinici e i radiologi nel loro approccio a pazienti con malattie interstiziali polmonari. In generale i parametri clinici e fisiologici indipendentemente non predicono la presenza o l'assenza di UIP o FPI. I due migliori fattori prognostici della UIP, in pazienti con sospetta IIP, sono l'aspetto ad alveare dei lobi inferiori e le linee irregolari nei lobi superiori. Le osservazioni sono applicabili alla pratica clinica, dato che il disegno dello studio era simile alla situazione clinica di un paziente refertata da un radiologo o clinico polmonare. Bisognerebbe notare, inoltre, che i ricercatori che hanno partecipato a questo studio erano esperti nel campo delle malattie interstiziali polmonari; quindi, non è chiaro se si sarebbero ottenuti gli stessi risultati con più pneumologi e radiologi praticanti. In aggiunta a queste implicazioni cliniche, tali informazioni potrebbero avere un impatto sui protocolli di ricerca per lo studio della FPI, influenzando quali studi diagnostici sono necessari per formulare questa diagnosi.

RINGRAZIAMENTI: Ringraziamo DeAnna O'Quinn per la collaborazione nella stesura di questo manoscritto e Julia Stutzman per l'assistenza nel condurre lo studio.

## APPENDICE

### *Hanno partecipato allo studio*

M. Bridget Zimmerman, PhD, Department of Biostatistics, University of Iowa, Iowa City, IA; Galen B. Toews, MD, Department of Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI; Richard A. Helmers, MD, Department of Medicine, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ; J. Allen D. Cooper, Jr., MD; Department of Medicine, University of Alabama Medical School, Birmingham, AL; Robert P. Baughman, MD, Department of Medicine, University of Cincinnati, Cincinnati, OH; Charlie Strange, MD, Department of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC; Mark W. Millard, MD, Department of Medicine, Baylor University Medical Center, Houston, TX; Diana M. Mahurin, MD, Department of Medicine, University of Iowa, Iowa City, IA.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646-664
- 2 Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1301-1315
- 3 Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1583-1590
- 4 Lim MK, Im JG, Ahn JM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis vs. pulmonary involvement of collagen vascular disease: HRCT findings. *J Korean Med Sci* 1997; 12:492-498
- 5 Yoshizawa Y, Ohtani Y, Hayakawa H, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: a nationwide epidemiologic survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:315-320
- 6 Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001; 345:517-525
- 7 Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:199-203
- 8 Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, et al. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2213-2217
- 9 Tung KT, Wells AU, Rubens MB, et al. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax* 1993; 48:334-338
- 10 Muller NL, Staples CA, Miller RR, et al. Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. *Radiology* 1987; 165:731-734
- 11 Bergin CJ, Muller NL. CT of interstitial lung disease: a diagnostic approach. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148:9-15
- 12 Muller NL, Miller RR, Webb WR, et al. Fibrosing alveolitis: CT-pathologic correlation. *Radiology* 1986; 160:585-588
- 13 Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, et al. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1993; 187:787-790
- 14 Collins CD, Wells AU, Hansell DM, et al. Observer variation in pattern type and extent of disease in fibrosing alveolitis on thin section computed tomography and chest radiography. *Clin Radiol* 1994; 49:236-240
- 15 Coxson HO, Hogg JC, Mayo JR, et al. Quantification of idiopathic pulmonary fibrosis using computed tomography and histology. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1649-1656
- 16 Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999; 116:1168-1174
- 17 Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999; 211:555-560
- 18 Nishimura K, Izumi T, Kitaichi M, et al. The diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography in diffuse infiltrative lung diseases. *Chest* 1993; 104:1149-1155
- 19 Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 1997; 205:229-234
- 20 Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:193-196
- 21 Kleinbaum D, Kupper L, Muller K. Applied regression analysis and other multivariable methods. 2nd ed. Belmont, CA: Duxbury Press, 1988
- 22 Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980; 35:171-180
- 23 Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998; 12:1010-1019
- 24 Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, et al. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989; 171:111-116
- 25 King TE, Cherniack RM, Schwarz MI. Idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases of unknown etiology. In: Nadel J, ed. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders, 1994; 1827-1849