



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CARDIO NEFRO TORACICHE

Ciclo 38

Settore Concorsuale: 06/D1 - MALATTIE DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE
E MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Settore Scientifico Disciplinare: MED/10 - MALATTIE DELL'APPARATO
RESPIRATORIO

**VALUTAZIONE DELLA PREVALENZA E DELL'IMPATTO
PROGNOSTICO DELL'”AIRSPACE ENLARGMENT WITH FIBROSIS”
(AEF) IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI CON INTERSTIZIOPATIA**

Presentata da: Dott.ssa Ilaria Bassi

Coordinatore Dottorato

Prof. Niccolò Daddi

Supervisore

Prof. Stefano Nava

Co-Supervisore

Prof.ssa Lara Pisani

Indice dei Contenuti

0. Abstract.	3
1. Lista delle Abbreviazioni.	4
2. Introduzione.	6
3. Rilevanza Clinica dello Studio.	8
4. Obiettivi dello Studio.	9
5. Metodi.	12
5.1. Disegno dello Studio e Popolazione.	10
5.1.1. Criteri di Inclusione.	10
5.1.2. Criteri di Esclusione.	10
5.2. Ampiezza della Popolazione dello Studio e Potenza Statistica.	11
5.3. Parametri Demografici, Clinici, Funzionali, Radiologici.	11
5.4. Analisi Statistica.	12
6. Risultati.	13
6.1. Prevalenza di AEF e Caratteristiche Generali della popolazione.	13
6.2. Dati Clinici, Radiologici ed Autoanticorpali.	15
6.3. Trattamenti Farmacologici.	18
6.4. Analisi Multivariata dei Predittori della Presenza di AEF.	19
6.5. Andamento nel Tempo dei Parametri Funzionali.	20
6.6. Esiti Clinici e Curve di Kaplan-Meier.	22
7. Discussione.	24
8. Conclusioni.	29
9. Bibliografia.	30

0. Abstract

Introduzione. Le interstiziopatie polmonari (ILD) costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie rare caratterizzate da infiammazione e/o fibrosi dell'interstizio. Recentemente è stato descritto un pattern radiologico e patologico fumo-correlato, definito “airspace enlargement with fibrosis” (AEF), il cui ruolo nelle ILD rimane da chiarire.

Obiettivi. Obiettivo primario è determinare la prevalenza di AEF in una popolazione di pazienti con ILD. Obiettivi secondari includono l'analisi delle associazioni clinico-radiologiche e la valutazione dell'impatto di AEF su outcome clinici rilevanti.

Metodi. Studio osservazionale retrospettivo-prospettico condotto presso l'U.O. di Pneumologia e Terapia Intensiva Respiratoria dell'IRCCS AOU di Bologna. La presenza di AEF è stata valutata da due radiologi esperti in ILD nell'ambito del meeting multidisciplinare.

Risultati. La prevalenza di AEF è risultata pari al 6.60% ($n = 33$; IC95% 4.47–9.12). L'AEF era più frequente nei pazienti con abitudine tabagica, diagnosi di *combined pulmonary emphysema and fibrosis* (CPFE) e pattern radiologico *usual interstitial pneumonia* (UIP) *definite*. All'analisi multivariata, CPFE (OR 6.91, $p < 0.001$), UIP *definite* (OR 2.31, $p = 0.019$) e fumo attivo o pregresso (OR 4.76 e 3.68; $p < 0.05$) sono risultate associate in modo significativo alla presenza di AEF. I pazienti con AEF hanno mostrato un maggiore declino longitudinale della DLCO, senza differenze significative nella FVC. Le curve di Kaplan-Meier non hanno evidenziato un impatto di AEF su sopravvivenza, trapianto, insufficienza respiratoria o neoplasia polmonare.

Conclusioni. L'AEF rappresenta un reperto relativamente frequente nelle ILD ed è fortemente associata al fumo, alla CPFE e al pattern UIP *definite*. Sebbene non influenzi gli outcome clinici maggiori, identifica un fenotipo caratterizzato da un peggioramento dello scambio gassoso nel tempo, suggerendo un possibile ruolo come modificatore fenotipico radiologico piuttosto che come entità fibrotica progressiva autonoma.

Lista delle Abbreviazioni

Acronimo	Significato
AEF	<i>“Airspace Enlargement with Fibrosis”</i>
AMP	<i>“Alveolar Macrophage Pneumonia”</i> , Polmonite Alveolare Macrofagica
ANA	<i>“Anti-Nuclear Antibodies”</i> , Anticorpi Anti-Nucleo
ANCA	<i>“Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies”</i> , Anticorpi Anti-Citoplasma dei Neutrofili
CE AVEC	Comitato Etico Area Vasta Emilia Centro
CPFE	<i>“Combined Pulmonary Emphysema and Fibrosis”</i> , Sindrome Combinata Enfisema-Fibrosi
CTD-ILD	<i>“Connective Tissue Disease – Interstitial Lung Disease”</i> , Interstiziopatia Associata a Connettivopatia
DIP	<i>“Desquamative Interstitial Pneumonia”</i> , Polmonite Interstiziale Desquamativa
DLCO	<i>“Diffusing Capacity for Carbon Monoxide”</i> , Capacità di Diffusione del Monossido di Carbonio
FEV1	<i>“Forced Expiratory Volume-1 second”</i> , Volume Espiratorio Massimo nel 1° Secondo
FiO2	Frazione di Ossigeno nell’Aria Inalata
FVC	<i>“Forced Vital Capacity”</i> , Capacità Vitale Forzata
HP	<i>“Hypersensitivity Pneumonitis”</i> , Polmonite da Ipersensibilità
IC95%	Intervallo di Confidenza al 95%
ILA	<i>“Interstitial Lung Abnormalities”</i> , Anomalie Interstiziali Polmonari
ILD	<i>“Interstitial Lung Disease”</i> , Interstiziopatia
IPAF	<i>“Intersitial Pneumonia with Autoimmune Features”</i> , Interstiziopatia ad Impronta Autoimmune
IPF	<i>“Idiopathic Pulmonary Fibrosis”</i> , Fibrosi Polmonare Idiopatica

IT	Indice di Tiffenau
MMD	Meeting Multidisciplinare
NSIP	<i>“Non Specific Interstitial Pneumonia”</i> , Polmonite Interstiziale Non Specifica
OP/COP	<i>“Organizing Pneumonia”</i> / <i>“Cryptogenic Organizing Pneumonia”</i> , Polmonite Organizzativa / Polmonite Organizzativa Criptogenica
OR	Odds Ratio
RB-ILD	<i>“Respiratory Bronchiolitis – Interstitial Lung Disease”</i> , Interstiziopatia con Bronchiolite Respiratoria
PPFE	<i>“Pleuro-Parenchymal Fibro-Elastosis”</i> , Fibroelastosi Pleuroparenchymale
SD	<i>“Standard Deviation”</i> , Deviazione Standard
SpO2	Saturazione Periferica dell'Ossigeno
SRIF	<i>“Smoking-Related Interstitial Fibrosis”</i> , Interstiziopatia Associata al Fumo
UIP	<i>“Usual Interstitial Pneumonia”</i> , Polmonite Interstiziale Usuale

1. Introduzione

Le interstiziopatie polmonari (ILD) costituiscono un gruppo eterogeneo di rare patologie polmonari caratterizzate dal verificarsi di infiammazione e/o di fibrosi a livello dell'interstizio polmonare, ovvero la struttura situata fra epitelio alveolare ed endotelio capillare e costituita da stroma connettivale di fibre elastiche e di collagene, da matrice extracellulare, da vasi linfatici e da cellule [1]. Il fumo di sigaretta è oggi ritenuto responsabile non solo di broncopneumopatie croniche ostruttive (BPCO) e di neoplasie polmonari [2], ma anche di vari sottotipi di ILD correlati al fumo [3] che includono l'interstiziopatia associata al fumo (SRIF), la sindrome combinata enfisema-fibrosi (CPFE) [4], la polmonite alveolare macrofagica (AMP) che ha recentemente sostituito il termine di "polmonite interstiziale desquamativa" (DIP) [5], ed altre.

Negli ultimi anni è stata descritta una nuova entità patologica in campioni di lobectomie o pneumonectomie effettuate per neoplasie polmonari, la "*airspace enlargement with fibrosis*" (AEF) [6]; in questa popolazione, la prevalenza di AEF è risultata essere pari al 6.5% nei fumatori lievi ed al 17.7% nei fumatori moderati.

In seguito alla prima descrizione effettuata da Kawabata et al., sono poi state descritte le caratteristiche istologiche dell'AEF [7]: l'elemento caratteristico è una lesione cistica con parete di spessore inferiore a quello delle cisti dell'honeycombing (che contraddistingue il pattern della "*usual interstitial pneumonia*" (UIP)), ma maggiore rispetto allo spessore delle lesioni enfisematose. Inoltre, sono emersi un grado di infiammazione inferiore nei campioni contenenti AEF rispetto a quella presente nei campioni istologici di UIP e di "*non specific interstitial pneumonia*" (NSIP). La conclusione degli Autori è che l'AEF rappresenta effettivamente un'entità istologica ben distinta da UIP, NSIP ed enfisema.

Pur presentando caratteristiche istologiche distintive rispetto a UIP, NSIP ed enfisema, nella pratica clinica e radiologica l'AEF viene prevalentemente riconosciuta come un pattern combinato, spesso in compresenza con enfisema e fibrosi fumo-correlata e talora con pattern fibrotici quali il pattern UIP *definite*.

Successivamente sono state analizzate anche le caratteristiche radiologiche dell'AEF, per poterla distinguere dalla UIP e da altre lesioni anche a livello delle TC torace ad alta risoluzione (HRCT, "*high resolution computed tomography*"): il termine "*multiple, thin walled cysts*" (MTWCs) [8] è stato introdotto come correlato radiologico delle caratteristiche istologiche della AEF, ad indicare una serie di cisti a parete sottile di varie dimensioni, non collocate in corrispondenza delle basi polmonari bensì a cavallo fra la porzione inferiore dei lobi superiori e le zone superiori dei lobi inferiori.

Le MTWCs sono risultate essere radiologicamente differenziabili dall'honeycombing, che contraddistingue invece il pattern radiologico della UIP, non solo per la loro distribuzione in senso cranio-caudale, ma anche per il mancato contatto con la pleura delle MTWCs (mentre le cisti di honeycombing prendono direttamente contatto con essa), e per lo spessore delle cisti, che è significativamente inferiore nelle MTWCs rispetto all'honeycombing; la dimensione delle cisti non è risultata invece un elemento utile per differenziare le due entità.

Nella classificazione delle polmoniti interstiziali idiopatiche del 2013 [9] veniva posto l'accento su come l'AEF non fosse un sottotipo di interstiziopatia correlata al fumo bensì un reperto incidentale riscontrabile in campioni istologici e/o esami radiologici di soggetti fumatori, sebbene essa fosse associata ad un grado di fibrosi significativamente maggiore rispetto a quello presente nell'enfisema.

Nella nuova classificazione del 2025 [5] viene enfatizzato come la coesistenza di fibrosi interstiziale, interstiziopatia con bronchiolite respiratoria (RB-ILD, “*Respiratory Bronchiolitis – Interstitial Lung Disease*”) ed enfisema sia stata indicata nel corso del tempo come “AEF”, “RB-ILD con fibrosi” o come “SRIF”. Gli Autori affermano che le caratteristiche che distinguono l’AEF o la SRIF dalla UIP – a livello radiologico ed istologico – includono la presenza di enfisema adiacente alle aree cistiche, la presenza di cisti subpleuriche con parenchima circostante risparmiato (in assenza anche di reticolazione e di opacità ground-glass), l’eterogeneità in termini di dimensioni e forma delle cisti, l’assenza di cisti ai lobi superiori, e l’assenza di bronchiectasie da trazione [5, 10]. La nuova classificazione delle polmoniti interstiziali idiopatiche [5] introduce anche il concetto di “pattern combinati”, ed include l’AEF in questa categoria, definendola come la combinazione di enfisema e di altre interstiziopatie, principalmente ILD fumo-correlate.

2. Rilevanza Clinica dello Studio

L’AEF è un’entità radiologicamente ed istologicamente distinta, recentemente descritta nei campioni istologici di pazienti sottoposti a resezione polmonare per neoplasia, e correlata al fumo di sigaretta. Essa è stata anche inserita nella nuova classificazione delle interstiziopatie idiopatiche [5] come pattern combinato caratterizzato dalla coesistenza di enfisema e di interstiziopatia. Ad oggi, la prevalenza di AEF in un’ampia popolazione di pazienti con diagnosi di ILD non è stata ancora stabilita, così come neanche altre associazioni oltre a quella nota con l’abitudine tabagica, né il suo impatto prognostico su outcome clinici significativi quali peggioramento funzionale, decesso, trapianto polmonare, occorrenza di neoplasia polmonare e comparsa di insufficienza respiratoria.

3. Obiettivi dello Studio

- Obiettivo Primario.
 - Definizione della prevalenza di AEF, radiologicamente definita, in una popolazione di pazienti affetti da interstiziopatia polmonare.
- Obiettivi Secondari.
 - Definizione della prevalenza di AEF, radiologicamente definita, nei vari sottogruppi di interstiziopatie polmonari, quali Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF, “*Idiopathic Pulmonary Fibrosis*”), Interstiziopatia Associata a Connettivopatia (CTD-ILD, “*Connective Tissue Disease – Interstitial Lung Disease*”), etc.
 - Esplorazione dell’associazione fra presenza/assenza di AEF ed abitudine tabagica.
 - Individuazione di eventuali associazioni fra presenza di AEF e pattern radiologico della ILD sottostante, pattern auto-anticorpale e trattamenti farmacologici.
 - Analisi dell’impatto della presenza di AEF sui parametri di funzionalità respiratoria e sul loro andamento nel tempo.
 - Analisi dell’impatto prognostico dell’AEF su sopravvivenza, trapianto di polmone, comparsa di insufficienza respiratoria ed occorrenza di neoplasie polmonari.

4. Metodi

5.1 Disegno dello Studio e Popolazione

Trattasi di studio a carattere spontaneo, osservazionale, retrospettivo-prospettivo, monocentrico, che prevede la valutazione di dati clinici, funzionali e radiologici di pazienti affetti da ILD presi in carico presso l'Ambulatorio Percorsi Pneumologici Integrati (APPI) Fibrosi dell'U.O. Pneumologia e Terapia Intensiva Respiratoria dell'IRCCS AOU Di Bologna, Policlinico Sant'Orsola a partire dal 01/01/2015 fino al 01/09/2025.

Lo studio è stato approvato dal CE AVEC con codice 441/2023Oss/AOUBo.

5.1.1 Criteri di Inclusione

- Età ≥ 18 anni;
- Ottenimento del consenso informato;
- Diagnosi di ILD, classificata secondo i criteri American Thoracic Society / European Respiratory Society del 2013 [X] e successivamente in base ai nuovi criteri European Respiratory Society / American Thoracic Society del 2025 [5].

5.1.2 Criteri di Esclusione

- Dati clinici o funzionali non disponibili.

5.2 Ampiezza della Popolazione dello Studio e Potenza Statistica

Sino ad oggi non esistono in Letteratura studi che abbiano esplorato la prevalenza di AEF in pazienti affetti da ILD, per cui non è stato possibile calcolare il sample size su dati precedentemente pubblicati. In base ai dati storici, già presenti nelle cartelle cliniche, è stato stimato di poter raccogliere i dati di 500 pazienti.

5.3 Parametri Demografici, Clinici, Funzionali, Radiologici

Per l'obiettivo primario, la presenza/assenza di AEF nella popolazione di pazienti con ILD è stata valutata in base alla revisione delle indagini radiologiche (i.e. HRCT) congiuntamente da due radiologi esperti in patologie interstiziali polmonari, nel contesto del meeting multidisciplinare (MMD) di interstiziopatie.

Per ogni paziente sono state registrate le caratteristiche demografiche, cliniche e funzionali presenti al basale – corrispondente momento della diagnosi di ILD – quali età, sesso, e abitudine tabagica. In merito alla ILD, sono stati registrati il pattern radiologico della ILD; la diagnosi specifica di ILD; il sottotipo di CTD-ILD, se presente; i valori degli auto-anticorpi, se positivi. I parametri funzionali quali la capacità vitale forzata (FVC), il volume espiratorio forzato nel 1° secondo (FEV1), il rapporto FEV1/FVC (IT) [11], la capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) [12], la saturazione periferica di ossigeno (SpO2), la frazione di ossigeno nell'aria inalata (FiO2), il rapporto SpO2/FiO2, sono stati registrati al basale ed alle successive valutazioni ambulatoriali di controllo. Ad ogni valutazione ambulatoriale sono stati anche raccolti i dati riguardo alla terapia specifica praticata ed all'eventuale occorrenza di neoplasia polmonare e di insufficienza respiratoria.

Infine, sono stati raccolti i dati relativi all'eventuale decesso e all'eventuale trapianto polmonare (se si sono verificati, ed eventualmente il momento).

5.4 Analisi Statistica

Le variabili continue sono state rappresentate come medie $\pm$ deviazioni standard (SD) se con distribuzione normale, come mediane [range interquartile, IQR] se con distribuzione non normale, come stabilito tramite test di normalità; le associazioni tra variabili parametriche con distribuzione normale sono state valutate per mezzo del test t di Student, mentre le variabili continue con distribuzione non normale sono state analizzate mediante il test non parametrico U di Mann-Whitney. Le variabili categoriche sono riportate come frequenze e percentuali, e sono state confrontate mediante il test di Fisher o il test del χ^2 ove appropriato.

Per esplorare l'associazione indipendente tra presenza/assenza di AEF e caratteristiche demografiche, elementi radiologici ed autoanticorpali, ed esiti clinici, sono state inizialmente eseguite analisi univariate mediante regressione logistica binaria. Le variabili risultate associate ad AEF con $p < 0.100$ e quelle di maggior interesse clinico sono state successivamente incluse in modelli di regressione logistica multivariata. I coefficienti dei modelli sono stati riportati come *odds ratio* (OR) con intervallo di confidenza al 95% (IC95%) e p-value, e sintetizzati graficamente mediante forest plot.

L'andamento nel tempo dei parametri funzionali è stato analizzato mediante modelli lineari misti; nei casi con un numero limitato di misurazioni ripetute, sono state confrontate le pendenze individuali dei singoli soggetti. Le analisi di sopravvivenza per i principali outcome clinici (mortalità, trapianto polmonare, comparsa di insufficienza respiratoria e di neoplasia) sono state eseguite con il metodo di Kaplan-Meier e confrontate con il log-rank test.

Valori di p inferiori a 0.05 sono stati considerati statisticamente significativi.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando i software JASP versione 0.19 e GraphPad Prism versione 8.0.1.

6. Risultati

6.1 Prevalenza di AEF e Caratteristiche Generali della Popolazione

Sono stati analizzati i dati dei 500 pazienti arruolati nello studio ed afferiti all'APPI Fibrosi dell'U.O. Pneumologia e Terapia Intensiva Respiratoria dell'IRCCS AOU Di Bologna, Policlinico Sant'Orsola a partire dal 01/01/2015 fino al 01/09/2025. Le caratteristiche della popolazione generale e le differenze fra pazienti con AEF e pazienti senza AEF sono riportate in Tabella 1.

	Totale (n = 500)	Presenza di AEF (n = 33)	Assenza di AEF (n = 467)	p- value
Età alla diagnosi, anni	70.00 [62.00 – 76.00]	66.6 [59.0 – 75.0]	70.00 [62.50 – 76.00]	0.420
Sesso femminile, n (%)	158 (31.60%)	7 (21.21%)	151 (32.33%)	0.257
Abitudine tabagica, -Mai, n (%) -Ex, n (%) -Attivo, n (%)	-156 (31.08%) -300 (60.00%) -44 (8.60%)	-3 (9.09%) -25 (75.76%) -5 (15.15%)	-153 (32.69%) -275 (59.14%) -39 (8.17%)	0.013
FVC, L	2.68 [2.20 – 3.33]	2.59 [2.21 – 3.42]	2.70 [2.20 – 3.29]	0.820
FVC, %	84.78 ± 22.08	83.81 ± 19.68	84.85 ± 22.28	0.778
FEV1, L	2.21 [1.77 – 2.71]	1.95 [1.75 – 2.81]	2.21 [1.78 – 2.70]	0.848
FEV1, %	89.12 ± 22.17	87.43 ± 22.00	89.26 ± 22.21	0.665
IT, %	82.00 [77.00 – 86.00]	80.00 [76.00 – 83.00]	82.00 [77.00 – 86.00]	0.133
DLCO, %	56.15 ± 18.46	53.96 ± 19.26	56.31 ± 18.42	0.537
Insufficienza respiratoria, n (%)	103 (20.72%)	7 (21.21%)	96 (20.69%)	0.999

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e funzionali al basale. I valori sono presentati come mediana [intervallo], come media ± SD, o come numero (percentuale). FVC = *Forced Vital Capacity*. FEV1 = *Forced Expiratory Volume-1 second*. IT = Indice di Tiffenau. DLCO = *Diffusing Capacity for Carbon Monoxide*.

La prevalenza di AEF nella popolazione generale dei pazienti affetti da ILD è risultata essere pari al 6.60% ($n = 33/500$, IC95%: 4.47 – 9.12). I pazienti affetti da AEF non differivano in termini di età alla diagnosi, sesso, e parametri funzionali quali FVC (“*Forced Vital Capacity*”, Capacità Vitale Forzata”), FEV1 (“*Forced Expiratory Volume-1 second*”, Volume Espiratorio Massimo nel 1° Secondo), IT (Indice di Tiffenau) e DLCO (“*Diffusing Capacity for Carbon Monoxide*”, Capacità di Diffusione del Monossido di Carbonio) dai pazienti che non presentavano AEF; anche la presenza di insufficienza respiratoria al basale è risultata essere sovrapponibile fra i due gruppi. Inoltre, la presenza di AEF si associava ad una differenza statisticamente significativa in termini di abitudine tabagica ($p = 0.013$), e si è osservata una maggior frequenza di AEF nei pazienti fumatori, sia attivi ($n = 5/33$, 15.15% rispetto a $n = 38/467$, 8.17%) che pregressi ($n = 25/33$, 75.76% rispetto a $n = 275/467$, 59.14%), rispetto ai non fumatori ($n = 3/33$, 9.09% rispetto a $n = 152/467$, 32.69%). Dall’analisi univariata, i pazienti fumatori attivi presentavano odds ratio (OR) per AEF significativamente superiori rispetto ai mai fumatori (OR = 6.67, IC95% 1.53 – 29.14, $p = 0.012$), così come i pregressi fumatori rispetto ai mai fumatori (OR = 4.61, IC95% 1.37 – 15.51, $p = 0.014$); viceversa, tale differenza non si è osservata fra i fumatori attivi ed i fumatori pregressi (OR = 1.45, IC95% 0.52 – 4.01, $p = 0.477$). I risultati riguardanti l’abitudine tabagica sono riassunti in Figura 1.

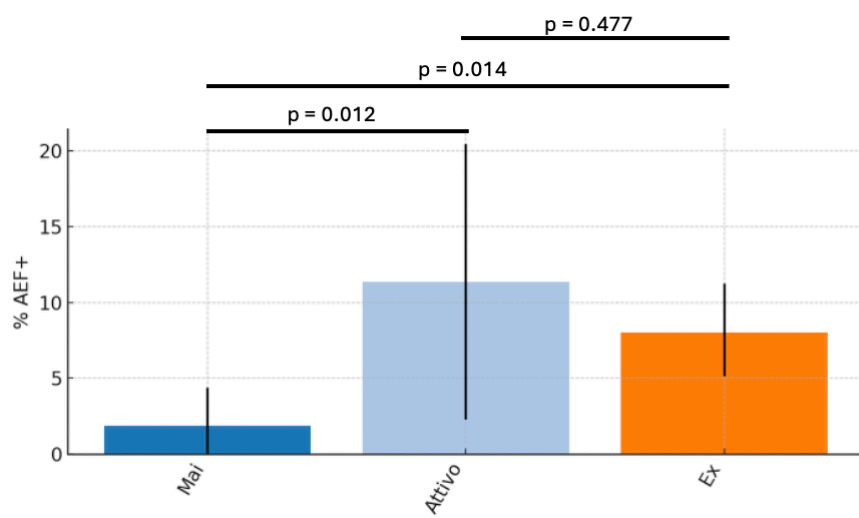


Figura 1. Prevalenza di AEF in base all’abitudine tabagica.

6.2 Dati Clinici, Radiologici ed Autoanticorpali

Nell'analisi in base alla diagnosi finale, la prevalenza di AEF è risultata differire fra i vari gruppi, essendo risultata pari al 66.67% per la *smoking-related interstitial fibrosis*, interstiziopatia associata al fumo (SRIF) ($n = 4/6$, IC95% 30.00 – 90.32), al 27.27% per la *combined pulmonary emphysema and fibrosis*, sindrome combinata enfisema-fibrosi (CPFE) ($n = 9/33$, IC95% 15.07 – 44.22), al 4.96% per la Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) ($n = 12/242$, IC95% 2.86 – 8.47), al 4.76% per la ILD indeterminata ($n = 1/21$, IC95% 0.85 – 22.67) e per la *interstitial pneumonia with autoimmune features*, interstiziopatia ad impronta autoimmune (IPAF) ($n = 1/21$, IC95% 0.85 – 22.67) ed al 2.70% per la *connective tissuse disease – interstitial lung disease*, interstiziopatia associata a connettivopatia (CTD-ILD), ($n = 2/74$, IC95% 0.74 – 9.33). I dati sono riportati graficamente in Figura 2.

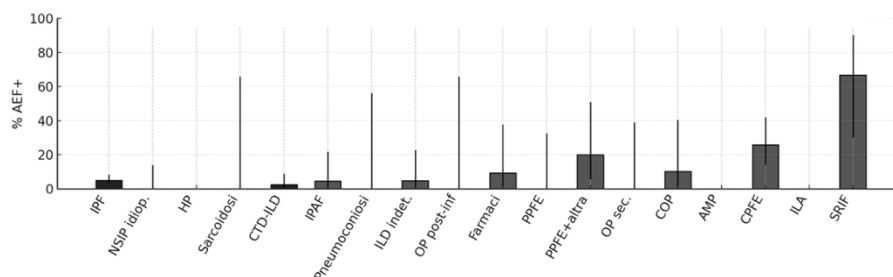


Figura 2. Prevalenza AEF per Diagnosi Finale. IPF = “*Idiopathic Pulmonary Fibrosis*”, Fibrosi Polmonare Idiopatica, NSIP = “*Non Specific Interstitial Pneumonia*”, Polmonite Interstiziale Non Specifica, HP = “*Hypersensitivity Pneumonitis*”, Polmonite da Ipersensibilità, CTD-ILD = *Connective Tissue Disease – Interstitial Lung Disease*, Interstiziopatia Associata a Connettivopatia, IPAF = *Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features*, Interstiziopatia ad Impronta Autoimmune, ILD = “*Interstitial Lung Disease*”, Interstiziopatia, PPFE = “*Pleuro-Parenchymal Fibro-Elastosis*”, Fibroelastosi Pleuroparenchimale, OP = “*Organizing Pneumonia*”, Polmonite Organizzativa, COP = “*Cryptogenic Organizing Pneumonia*”, Polmonite Organizzativa Criptogenetica, AMP = “*Alveolar Macrophage Pneumonia*”, Polmonite Macrofagica Alveolare, CPFE = “*Combined Pulmonary Emphysema and Fibrosis*, Sindrome Combinata Enfisema-Fibrosi, ILA = “*Interstitial Lung Abnormalities*”, Anomalie Interstiziali Polmonari, SRIF = “*Smoking-Related Interstitial Fibrosis*”, interstiziopatia associata al fumo.

In considerazione del limitato campione in alcuni sottogruppi diagnostici (i.e. SRIF) non è stato effettuato un confronto statistico formale tra le diverse categorie e i risultati devono pertanto essere interpretati con finalità descrittive. In particolare, è stato effettuato un confronto inferenziale mirato tra CPFE e il resto della coorte come categoria di riferimento. L'analisi delle tabelle di contingenza ha dimostrato che i casi osservati di AEF nei pazienti affetti da CPFE erano significativamente superiori all'atteso (valore atteso 2.2, residuo standardizzato +4.61 ($p < 0.001$)). Nelle altre categorie non sono stati osservati scostamenti significativi.

L'analisi realizzata riguardo alla prevalenza di AEF nei sottotipi di CTD-ILD non ha dimostrato differenze statisticamente significative ($\chi^2 = 3.30$, $N = 74$, $p = 0.770$); i due singoli casi di AEF in questo gruppo sono stati riscontrati in associazione ad un caso di artrite reumatoide ($n = 1/15$, 6.67%) ed in una sindrome da anticorpi anti-sintetasi ($n = 1/10$, 10.00%).

Analizzando la prevalenza di AEF per pattern radiologico non è stata trovata una differenza statisticamente significativa ($\chi^2 = 11.92$, $N = 500$, $p = 0.113$); tuttavia, l'analisi esplorativa delle tabelle di contingenza ha dimostrato che i casi osservati di AEF in associazione al pattern radiologico UIP *definite* (“*Usual Interstitial Pneumonia*”, Polmonite Interstiziale Usuale) sono risultati superiori all'atteso ma non in modo significativo ($n = 18/187$ pari a 9.63%, valore atteso 11.4, residuo standardizzato +1.58 ma $p = 0.115$); neanche i casi osservati di AEF in associazione a pattern UIP probabile ($p = 0.358$), pattern NSIP non fibrosante ($p = 0.302$) e pattern NSIP fibrosante ($p = 0.087$) differivano in maniera significativa da quanto atteso. È stata invece rilevata una frequenza di AEF superiore all'atteso e statisticamente significativa per il pattern ILD *indeterminate* ($n = 5/31$ pari a 16.13%, valore atteso 2.06, residuo standardizzato +2.05, $p = 0.041$). Nel pattern radiologico PPFE + UIP *definite* si è osservata una prevalenza di AEF del 18.18% ($n = 2/11$) con valore atteso pari a 0.8 ma, stando la limitata numerosità, l'IC95% estremamente ampio (5.14 – 47.70) ed il residuo standardizzato positivo ma con $p > 0.05$ ($p = 0.138$), il dato non è stato ritenuto statisticamente significativo. Questi risultati sono riportati in Figura 3.

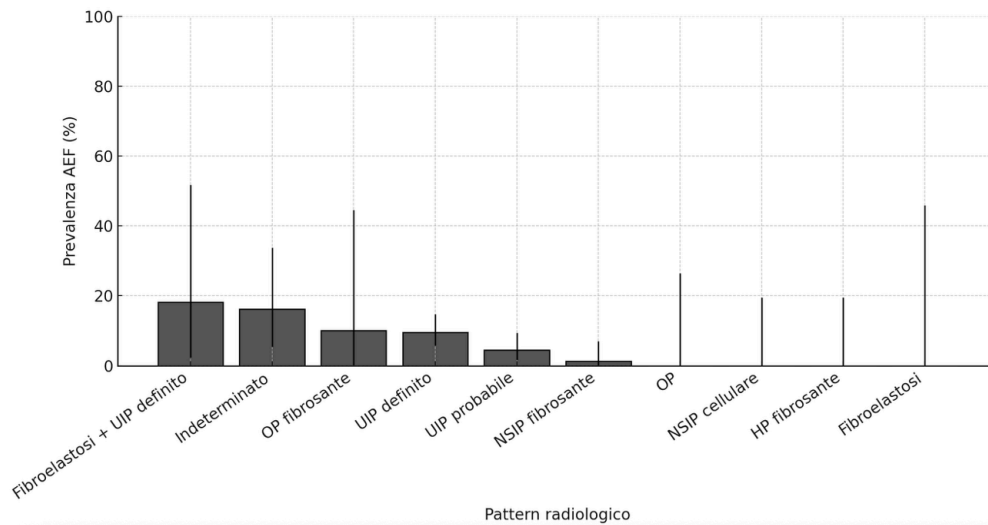


Figura 3. Prevalenza di AEF per pattern radiologico. UIP = “*Usual Interstitial Pneumonia*”, Polmonite Interstiziale Usuale. OP = “*Organising Pneumonia*”, Polmonite Organizzativa. NSIP = “*Non Specific Interstitial Pneumonia*”, Polmonite Interstiziale Non Specifica. HP = “*Hypersensitivity Pneumonitis*”, Polmonite da Ipersensibilità.

La prevalenza di AEF in base alla presenza o assenza di autoanticorpi non ha dimostrato differenze statisticamente significative ($n = 15/33$ (45.45%) rispetto a $n = 238/465$ (51.18%), $\chi^2 = 0.219$, $df = 1$, $p = 0.640$). Similmente, non si sono osservati elementi significativi andando a valutare la prevalenza di AEF in base alla positività per gli autoanticorpi ANA (“*Anti-Nuclear Antibodies*”, Anticorpi Anti-Nucleo) ($n = 14/33$ (42.42%) rispetto a $n = 192/465$ (41.29%), $\chi^2 = 0.001$, $df = 1$, $p = 0.931$) o per gli autoanticorpi ANCA (“*Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies*”, Anticorpi Anti-Citoplasma dei Neutrofili) ($n = 2/33$ (6.06%) rispetto a $n = 25/465$ (5.38%), $\chi^2 = 0.004$, $df = 1$, $p = 0.992$). L’analisi univariata ha confermato che né la positività per gli autoanticorpi ANA (OR = 1.05, IC95% 0.51 – 2.14, $p = 0.893$) né la positività per gli autoanticorpi ANCA (OR = 1.13, IC95% 0.26 – 5.00, $p = 0.871$) era associata a un aumento del rischio di AEF, risultando in entrambi i casi non significativa. Non si è proceduto all’analisi degli altri autoanticorpi a causa della ridotta numerosità di positività nel nostro campione.

6.3 Trattamenti Farmacologici

Nella popolazione oggetto di studio sono stati poi analizzati i dati relativi al trattamento farmacologico ricevuto nel corso del follow-up. Le terapie sono state considerate come esposizione ad almeno una somministrazione nel tempo (“*ever use*”), pertanto le diverse categorie terapeutiche non erano mutuamente esclusive. Nonostante una tendenza verso una minor probabilità che i pazienti affetti da AEF non ricevessero trattamento antifibrotico, non si sono osservate differenze né associazioni statisticamente significative. I risultati sono riportati in Tabella 2.

	Totale (n = 500)	Presenza di AEF (n = 33)	Assenza di AEF (n = 467)	OR	IC95%	p-value
Trattamento antifibrotico durante il follow- up, n (%)	219 (43.80%)	13 (39.39%)	206 (44.11%)	0.82	0.40 – 1.69	0.598
Nintedanib durante il follow-up, n (%)	84 (16.80%)	4 (12.12%)	80 (17.13%)	0.67	0.23 – 1.95	0.460
Pirfenidone durante il follow-up, n (%)	156 (31.20%)	10 (30.30%)	146 (31.26%)	0.96	0.44 – 2.06	0.908
Terapia steroidea durante il follow- up, n (%)	370 (74.00%)	25 (75.76%)	345 (73.88%)	1.11	0.49 – 2.52	0.812
Immunosoppressori non steroidei durante il follow- up, n (%)	233 (46.60%)	16 (48.48%)	217 (46.47%)	1.08	0.53 – 2.20	0.822

Tabella 2. Trattamenti farmacologici ricevuti nel corso del follow-up. I valori sono presentati come numero (percentuale).

6.4 Analisi Multivariata dei Predittori della Presenza di AEF

Le variabili associate con AEF alle analisi univariate ($p < 0.10$) e gli elementi di maggior interesse clinico sono stati analizzati mediante modello di regressione logistica multivariata e sono stati rappresentati graficamente mediante *forest plot* in Figura 4. La diagnosi di SRIF e la presenza di pattern di ILD indeterminato sono state escluse dall'analisi per via dell'instabilità generata nell'analisi stessa, dovuta verosimilmente alla limitata numerosità campionaria ed alla conseguente estrema ampiezza degli IC. La diagnosi di CPFE, la presenza di un pattern UIP *definite* e l'abitudine tabagica sono emerse come variabili con associazione significativa e robusta alla presenza di AEF; rispettivamente, per CPFE OR 6.91, IC95% 2.87 – 16.63, $p < 0.001$, per pattern UIP *definite* OR 2.31, IC95% 1.15 – 4.64, $p = 0.019$, per abitudine tabagica attiva OR 4.76, IC95% 1.40 – 16.19, $p = 0.013$, e per abitudine tabagica pregressa OR 3.68, IC95% 1.28 – 10.59, $p = 0.016$.

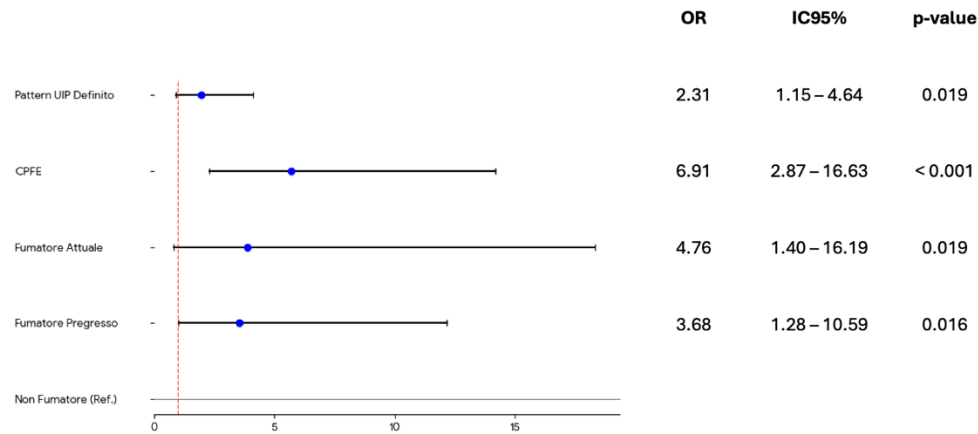


Figura 4. *Forest plot* dell'analisi di regressione logistica multivariata condotta su elementi demografici, clinici, radiologici ed autoanticorpali. UIP = *Usual Interstitial Pneumonia*, Polmonite Interstiziale Usuale. SRIF = *Smoking-Related Interstitial Fibrosis*, interstiziopatia associata al fumo. CPFE = *Combined Pulmonary Emphysema and Fibrosis*, sindrome combinata enfisema-fibrosi.

6.5 Andamento nel Tempo dei Parametri Funzionali

Al basale, i pazienti affetti da AEF non differivano in termini di funzionalità respiratoria dai pazienti che non presentavano AEF (Tabella 1). L'analisi longitudinale mediante modelli lineari misti ha dimostrato un declino progressivo dei parametri di funzionalità respiratoria in tutta la popolazione oggetto di studio, in un periodo di tempo di follow-up mediano pari a circa 2.9 anni. Per quanto riguarda l'FVC in termini assoluti, il declino annuo nella popolazione generale è risultato essere statisticamente significativo e pari a -65 mL/anno e a -325 mL nell'arco di 5 anni, $F = 56.6$, $p < 0.001$. La perdita media stimata a 5 anni è risultata pari a -265 mL nei pazienti con AEF ed a -325 mL nei pazienti senza AEF; la differenza fra le pendenze non è risultata statisticamente significativa ($p = 0.631$; Figura 5). Analogamente, in termini percentuali, il declino dell'FVC è risultato pari a -1.29%/anno e -6.47% nell'arco di 5 anni nella popolazione generale, ed è risultato essere statisticamente significativo ($F = 85.37$, $p < 0.001$). I pazienti affetti da AEF presentavano un declino di FVC in termini percentuali in 5 anni simile a quello dei pazienti senza AEF (-8.94% rispetto a -6.47%, rispettivamente, $p = 0.421$; Figura 6). Un andamento differente si è osservato invece per la DLCO: non solo nella popolazione generale il declino è risultato statisticamente significativo (-1.96%/anno pari a -9.82% in 5 anni, $F = 178.78$, $p < 0.001$), ma il declino della DLCO è risultato essere significativamente maggiore nei pazienti affetti da AEF rispetto ai soggetti non affetti da AEF (-25.34% in 5 anni rispetto a -9.82% in 5 anni, $p < 0.001$; Figura 7).

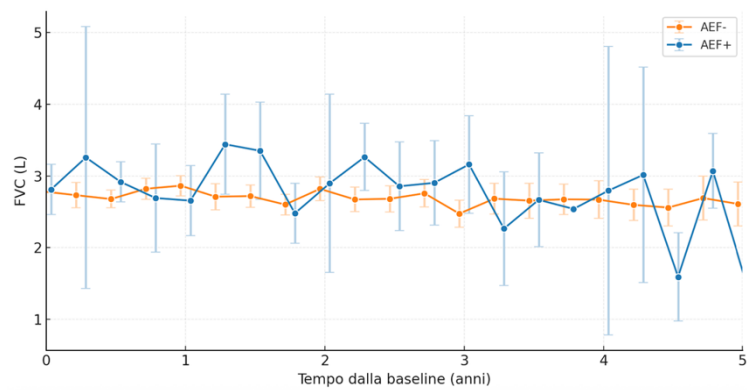


Figura 5. Declino FVC (L) nell'arco di 5 anni in pazienti affetti da AEF e pazienti senza AEF.

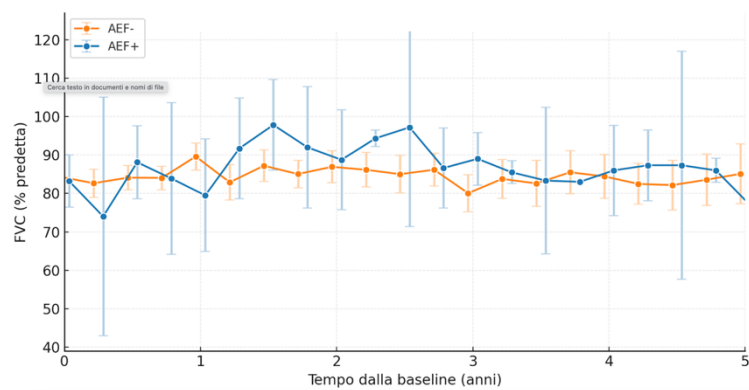


Figura 6. Declino FVC (%) nell'arco di 5 anni in pazienti affetti da AEF e pazienti senza AEF.

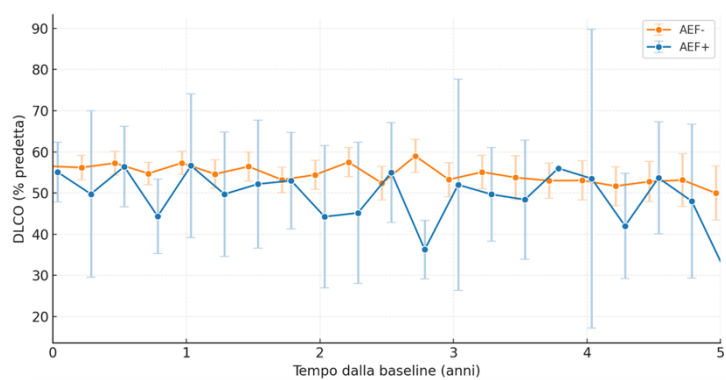


Figura 7. Declino DLCO (%) nell'arco di 5 anni in pazienti affetti da AEF e pazienti senza AEF.

6.6 Esiti Clinici e Curve di Kaplan-Meier

Gli esiti clinici maggiori sono stati analizzati in modo descrittivo e mediante confronti univariati tra pazienti con e senza AEF. L'analisi univariata per la presenza di AEF rispetto ad esiti clinici maggiori non ha evidenziato associazioni significative in termini di incremento del rischio di decesso, di necessità di trapianto d'organo, di sviluppo di neoplasie polmonari o di progressione verso l'insufficienza respiratoria, nonostante una tendenza non significativa all'aumento del rischio di decesso (OR = 1.59) e di trapianto (OR = 2.12) nel gruppo di pazienti affetti da AEF. In Tabella 3 sono riportate le OR univariate del verificarsi di ciascun evento nel corso del follow-up

	Totale (n = 500)	Presenza di AEF (n = 33)	Assenza di AEF (n = 467)	OR	IC95%	p- value
Decessi, n (%)	204 (40.80%)	17 (51.52%)	187 (40.04%)	1.59	0.78 – 3.23	0.198
Trapianto polmonare, n (%)	24 (4.80%)	3 (9.09%)	21 (4.50%)	2.12	0.60 – 7.52	0.243
Insufficienza Respiratoria, n (%)	223 (44.60%)	16 (48.48%)	207 (44.33%)	1.18	0.58 – 2.40	0.643
Neoplasia Polmonare, n (%)	28 (5.60%)	2 (6.06%)	26 (5.57%)	1.09	0.25 – 4.82	0.905

Tabella 3. Esiti clinici. I valori sono presentati come numero (percentuale).

La distribuzione temporale degli eventi è stata esplorata mediante curve di Kaplan–Meier e confrontata con test di log-rank, senza evidenziare differenze significative tra i gruppi AEF e non-AEF in termini di sopravvivenza globale ($p = 0,131$), trapianto polmonare ($p = 0,184$), sviluppo di insufficienza respiratoria ($p = 0,583$) e incidenza di neoplasia polmonare ($p = 0,814$), come riportato in Figura 8. L’analisi mediante modelli a rischi competitivi non è stata effettuata in considerazione del limitato numero di eventi osservati; analogamente, per gli outcome trapianto polmonare e neoplasia polmonare non sono stati applicati modelli multivariati tempo-dipendenti, e le curve di Kaplan–Meier sono state pertanto utilizzate con finalità esclusivamente esplorative.

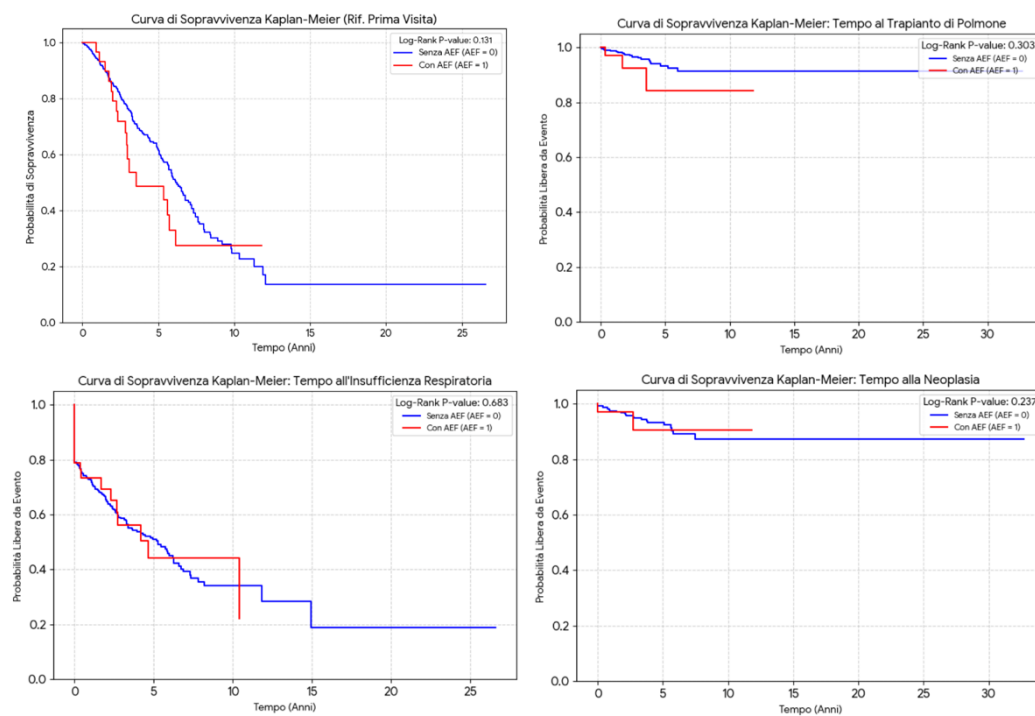


Figura 8. Curve di Kaplan-Meier per sopravvivenza, trapianto d’organo, insufficienza respiratoria e neoplasia polmonare.

7. Discussione

Questo è il primo studio condotto in Letteratura con l'obiettivo di valutare in primo luogo la prevalenza di AEF in un'ampia popolazione di pazienti affetti da ILD, ed in secondo luogo le associazioni fra presenza/assenza di AEF e parametri demografici, clinici, funzionali, nonché l'impatto prognostico della presenza di AEF.

La prevalenza di AEF nella nostra popolazione di pazienti affetti da ILD è risultata essere pari a 6.60%, una prevalenza inferiore rispetto a quella riscontrata da Kawabata et al. a livello istologico in una coorte di pazienti sottoposti a lobectomia o pneumonectomia per neoplasia polmonare (0.4% nei non fumatori, 6.5% nei fumatori lievi, 17.7% nei fumatori moderati e 21.1% nei forti fumatori) [6]. Ad oggi, il lavoro di Kawabata et al. è l'unico, oltre al presente studio, ed aver analizzato la prevalenza di AEF in una popolazione di pazienti, seppur diversa dalla nostra.

Nonostante la prevalenza osservata sia in linea con quanto riportato in Letteratura, il presente studio fornisce un dato rilevante in quanto rappresenta una delle prime valutazioni sistematiche della presenza di AEF in una popolazione reale ed eterogenea di pazienti affetti da ILD. La discrepanza in termini di prevalenza è probabilmente dovuta alle diverse coorti di pazienti analizzati ed all'anamnesi sull'abitudine tabagica; la percentuale di non fumatori è simile fra le due coorti (31.08% nella nostra rispetto a 28.68% nella coorte di Kawabata et al.), ma nella popolazione analizzata da Kawabata et al. non è chiaro se nel gruppo dei non fumatori siano inclusi anche i soggetti con pregressa abitudine tabagica, o se essi siano stati inseriti nel gruppo dei fumatori.

Ad ogni modo, la diversa prevalenza potrebbe essere veritiera, considerando che il gruppo di Kawabata et al. ha analizzato la prevalenza di AEF in campioni istologici ottenuti dopo interventi chirurgici effettuati per neoplasie polmonari, un gruppo di tumori in cui il fumo di tabacco esercita una carcinogenesi potente e diretta – più del 90% di tutti i casi sono associati al fumo di sigaretta [13] –, mentre nella nostra coorte non abbiamo incluso solo ILD con nota elevata associazione all’abitudine tabagica (quali SRIF, CPFE [4, 14], ed IPF [15]) ma anche altre per cui l’associazione è meno significativa se non assente (quali CTD-ILD [16] ed HP [17]).

In linea con il lavoro precedente, anche nella nostra analisi si conferma presente e forte l’associazione fra AEF ed abitudine tabagica: nel lavoro di Kawabata et al. la prevalenza di AEF era significativamente maggiore nei fumatori moderati rispetto ai fumatori lievi (17.7% rispetto a 6.5%, $p < 0.001$), e nella nostra coorte abbiamo trovato una differenza statisticamente significativa sia fra fumatori attivi rispetto a mai fumatori, sia fra fumatori pregressi e mai fumatori ($p = 0.012$ e $p = 0.014$, rispettivamente). L’analisi univariata ha poi permesso di valutare anche l’OR per la presenza di AEF, per la prima volta in Letteratura: il rischio di associazione di AEF in un paziente affetto da ILD è quasi 7 volte superiore nei fumatori attivi rispetto ai non fumatori, e più di 4 volte superiore nei pregressi fumatori rispetto ai non fumatori. Inoltre, dal punto di vista immunologico, non sono emerse associazioni significative né con le CTD-ILD né con i pattern autoanticorpali, a sottolineare ulteriormente la natura fumo-correlata dell’AEF.

La nostra osservazione di un’associazione indipendente di AEF con CPFE (OR 6.91) e UIP *definite* (OR 2.31) non solo è una novità in Letteratura, ma fornisce anche un supporto clinico-radiologico alla recente impostazione della nuova classificazione delle interstiziopatie idiopatiche [5], in cui l’AEF viene inserita fra i pattern combinati, e si enfatizza la co-esistenza fra enfisema e fibrosi. In particolare, mentre l’associazione con UIP era già stata ipotizzata in studi precedenti [7], il forte legame con la CPFE rappresenta, a nostra conoscenza, un elemento di novità, suggerendo una possibile continuità patogenetica tra enfisema

e fibrosi nel contesto del danno fumo-correlato. Il nostro lavoro potrebbe suggerire l'AEF come marcatore radiologico del fenotipo combinato "enfisema e fibrosi" da distinguere dall'honeycombing tipico della sola UIP, e come un'entità radiologica autonoma non necessariamente progressiva; il riconoscimento e la differenziazione dell'AEF da altre entità potrebbe evitare misclassificazioni che potrebbero avere importanti ricadute terapeutiche e prognostiche. In particolare, il rischio maggiore appare essere quello di confondere l'AEF con il pattern UIP, più che con il solo enfisema, con la conseguente possibilità di avviare precocemente terapie antifibrotiche in pazienti che presentano prevalentemente un danno strutturale fumo-correlato non necessariamente evolutivo.

Anche il dato funzionale supporta il riconoscimento di AEF come un marcatore di "enfisema e fibrosi": la presenza di AEF impatta prevalentemente sullo scambio gassoso ma non sui volumi polmonari, come dimostrato dalla maggior declino della DLCO nel tempo. Ciò è coerente con l'osservazione radiologica e patologica dell'AEF: la riduzione della superficie di scambio per via della distruzione cistica del parenchima, sommata alla possibile vasculopatia secondaria al danno del microcircolo polmonare dovuto al rimodellamento fibrotico, compromettono principalmente la capacità di scambio del parenchima, ma non in modo significativo i volumi polmonari [1]. Un comportamento analogo si osserva anche nella CPFE [4], ILD nota per associarsi ad una incidenza significativamente maggiore di ipertensione polmonare. Tuttavia, tale risultato deve essere interpretato con cautela, sia per la nota variabilità e limitata riproducibilità della misurazione della DLCO [18], sia per la frequente coesistenza dell'AEF con pattern fibrotici più evolutivi, in particolare UIP, che potrebbero aver contribuito al declino osservato. In assenza di una concomitante progressione dei volumi polmonari, il significato prognostico di tale alterazione funzionale rimane pertanto da confermare in studi prospettici di più ampie dimensioni.

Un elemento interessante emerso dalla presente analisi è l'incidenza relativamente contenuta di neoplasie polmonari rispetto ad altri studi condotti sulle ILD: è infatti noto come la presenza di ILD sia un fattore di rischio indipendente per il verificarsi di una neoplasia polmonare [19], e come la prevalenza di tumore al polmone possa sfiorare il 15% nei pazienti affetti da IPF [20]; anche la CPFE e le CTD-ILD sono associate ad una maggior incidenza di neoplasie polmonari [4, 21]. Nella nostra popolazione, invece, la prevalenza totale di neoplasie polmonari è risultata essere pari al 5.60%. Tale discrepanza è probabilmente attribuibile alla composizione più eterogenea della nostra popolazione, e dal fatto che la diagnosi di neoplasia può essere stata sottostimata nei pazienti anziani o con fibrosi avanzata. Occorre anche considerare che in uno studio recente [19] è riportata un'incidenza annuale di 1-2%; considerando che nella nostra coorte il follow-up mediano è pari a circa 3 anni e che in 3 anni l'incidenza attesa è del 3-6%, il nostro dato appare in linea con quanto riportato in Letteratura.

Anche il numero di trapianti polmonari effettuati presso il nostro centro ($n = 24/500$, 4.80%) è risultato complessivamente coerente con altre casistiche: in uno studio recente condotto su 114 pazienti con ILD [22], solo 7 (circa il 6%) è stato sottoposto a trapianto polmonare, principalmente perché la maggior parte dei pazienti non è eleggibile o non viene riferita al centro trapianti. Inoltre, la nostra coorte era eterogenea in termini di sottotipo di ILD; in gruppi di pazienti affetti esclusivamente da IPF, la prevalenza del trapianto polmonare supera il 7% [23].

Dal punto di vista del trattamento farmacologico, non sono emerse differenze significative nell'utilizzo di antifibrotici, corticosteroidi o altri immunosoppressori tra i pazienti con o senza AEF. Questo risultato può essere condizionato da una potenza limitata per rivelare differenze di piccola entità, dall'eterogeneità della popolazione – costituita da pazienti affetti da ILD che necessitano di trattamenti diversi le une dalle altre, e talvolta di solo monitoraggio – e, nuovamente, dall'aver incluso nell'analisi anche una popolazione di ILD non correlate al fumo, in particolare le CTD-ILD.

Altro aspetto rilevante è l'assenza di differenze significative nelle curve di Kaplan-Meier in termini di sopravvivenza, trapianto polmonare, insufficienza respiratoria e comparsa di neoplasia. Pur avendo identificato trend che non raggiungono la significatività (OR 1.59 per la mortalità, OR 2.12 per il trapianto di polmone), probabilmente la potenza statistica risulta limitata sia dal limitato numero di pazienti affetti da AEF, sia dalla frequenza relativamente bassa degli eventi, e pertanto tali analisi devono essere considerate esplorative.

Il nostro lavoro potrebbe rappresentare una spinta ad includere nei referti delle HRCT effettuate in pazienti con ILD nota o sospetta la presenza di “*multiple thin-walled cysts*” compatibili con AEF, integrando tale aspetto nella diagnosi finale formulata nel contesto di meeting multidisciplinare. Nei pazienti in cui siano stati riscontrati aspetti di AEF, suggeriamo un percorso di follow-up che includa anche il monitoraggio di DLCO seriati, un counseling dedicato sul tabagismo, ed una valutazione ecocardiografica in pazienti selezionati. In questo modo potrebbe essere possibile intercettare precocemente e limitare, per quanto possibile, il declino della DLCO, che nei nostri dati rappresenta un tratto distintivo del fenotipo AEF, pur se da interpretare con cautela.

Tra i limiti del nostro studio annoveriamo il disegno monocentrico ed in parte retrospettivo, necessario tuttavia a raggiungere la coorte più ampia che sia mai stata presa in considerazione in Letteratura per studi sull'AEF; nonostante ciò, la potenza del nostro lavoro è stata limitata in caso di esiti e di sottogruppi rari (i.e. trapianto polmonare, SRIF, pattern combinato PPFE+UIP). Ulteriore limite è dovuto alla definizione radiologica della presenza di AEF: pur essendo stati supportati da due radiologi esperti del nostro gruppo, la mancanza di una definizione radiologica precisa ed il mancato correlato istologico potrebbero limitare la validità esterna dei nostri dati; tuttavia, questo potrebbe rappresentare una spinta propulsiva per la ricerca di una definizione radiologica precisa. Infine, la ridotta numerosità di alcuni sottogruppi ha impedito analisi inferenziali robuste in specifici contesti diagnostici.

8. Conclusioni

In conclusione, in una coorte ampia e reale di pazienti affetti da ILD, l'AEF è risultata relativamente frequente e strettamente associata all'abitudine tabagica e ad altri aspetti diagnostici e radiologici con una nota e forte associazione con il fumo di tabacco, quali la CPFE ed il pattern UIP *definite*.

Pur non impattando significativamente sulla perdita funzionale in termini di volume né sulla sopravvivenza o su altri esiti clinici significativi quali il trapianto di polmone, la comparsa di insufficienza respiratoria ed il verificarsi di neoplasie polmonari, la presenza di AEF identifica un fenotipo di ILD con un maggior declino in termini di DLCO nel tempo, coerentemente con il correlato istologico dell'AEF (distruzione cistica del parenchima + possibile vasculopatia secondaria al danno del microcircolo polmonare dovuto al rimodellamento fibrotico), che potrebbe riflettere prevalentemente l'impatto strutturale del danno fumo-correlato piuttosto che una progressione fibrotica autonoma. Tale associazione va interpretata con cautela e potrebbe essere influenzata dalla coesistenza con pattern fibrotici più evolutivi (in particolare UIP) e dalla variabilità intrinseca della DLCO

Nel complesso, l'AEF appare configurarsi come un modificatore fenotipico radiologico utile alla stratificazione clinica delle ILD, più che come una nuova entità fibrotica progressiva; riteniamo che le principali ricadute cliniche del presente lavoro possano essere il riconoscimento radiologico accurato ed il monitoraggio funzionale mirato.

Bibliografia

- 1) West JB, Luks AM. Fisiopatologia polmonare: l'essenziale. Nona edizione. Padova: Piccin; 2019.
- 2) Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J*. 2016 Sep;48(3):889-902. doi: 10.1183/13993003.00359-2016.
- 3) Casal A, Suárez-Antelo J, Riveiro V, Ferreiro L, Rodríguez-Núñez N, Toubes ME, Valdés L. Smoking-related interstitial lung disease: A narrative review. *Chron Respir Dis*. 2024 Jan-Dec;21:14799731241291538. doi: 10.1177/14799731241291538.
- 4) Cottin V, Selman M, Inoue Y, Wong AW, Corte TJ, Flaherty KR, Han MK, Jacob J, Johansson KA, Kitaichi M, Lee JS, Agusti A, Antoniou KM, Bianchi P, Caro F, Florenzano M, Galvin L, Iwasawa T, Martinez FJ, Morgan RL, Myers JL, Nicholson AG, Occhipinti M, Poletti V, Salisbury ML, Sin DD, Sverzellati N, Tonia T, Valenzuela C, Ryerson CJ, Wells AU. Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Aug 15;206(4):e7-e41. doi: 10.1164/rccm.202206-1041ST.
- 5) Ryerson CJ, Adegunsoye A, Piciucchi S, Hariri LP, Khor YH, Wijsenbeek MS, Wells AU, Sharma A, Cooper WA, Antoniou K, Borie R, Fabre A, Inoue Y, Johansson K, Johkoh T, Kawana-Dourado L, Kazerooni E, Maher TM, Molyneaux PL, Protti R, Ravaglia C, Renzoni EA, Saito-Koyama R, Sverzellati N, Walsh SLF, Wolters P, Yang SR, Travis W, Nicholson AG. Update of the International Multidisciplinary Classification of the Interstitial Pneumonias: An ERS/ATS Statement. *Eur Respir J*. 2025 Aug 28;2500158. doi: 10.1183/13993003.00158-2025.
- 6) Kawabata Y, Hoshi E, Murai K, Ikeya T, Takahashi N, Saitou Y, Kurashima K, Ubukata M, Takayanagi N, Sugita H, Kanauchi S, Colby TV. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course.

Histopathology. 2008 Dec;53(6):707-14. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03183.x.

- 7) Yamada T, Nakanishi Y, Homma T, Uehara K, Mizutani T, Hoshi E, Shimizu Y, Kawabata Y, Colby TV. Airspace enlargement with fibrosis shows characteristic histology and immunohistology different from usual interstitial pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia and centrilobular emphysema. *Pathol Int.* 2013 Apr;63(4):206-13. doi: 10.1111/pin.12054.
- 8) Watanabe Y, Kawabata Y, Kanauchi T, Hoshi E, Kurashima K, Koyama S, Colby TV. Multiple, thin-walled cysts are one of the HRCT features of airspace enlargement with fibrosis. *Eur J Radiol.* 2015 May;84(5):986-92. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.01.015.
- 9) Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. 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 Sep 15;188(6):733-48. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- 10) Chae KJ, Jin GY, Jung HN, Kwon KS, Choi H, Lee YC, Chung MJ, Park HS. Differentiating Smoking-Related Interstitial Fibrosis (SRIF) from Usual Interstitial Pneumonia (UIP) with Emphysema Using CT Features Based on Pathologically Proven Cases. *PLoS One.* 2016 Sep 9;11(9):e0162231. doi: 10.1371/journal.pone.0162231.
- 11) Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, Kaminsky DA, McCarthy K, McCormack MC, Oropez CE, Rosenfeld M, Stanojevic S, Swanney MP, Thompson BR. *Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement.* *Am J*

- Respir Crit Care Med. 2019 Oct 15;200(8):e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
- 12) Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report working party standardization of lung function tests, European community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993 Mar;16: 41-52. PMID:8499053.
 - 13) Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359(13):1367-80. doi: 10.1056/NEJMra0802714.
 - 14) Douglas D, Keating L, Strykowski R, Lee CT, Garcia N, Selvan K, Kaushik N, Bauer Ventura I, Jablonski R, Vij R, Chung JH, Bellam S, Strek ME, Adegunsoye A. Tobacco smoking is associated with combined pulmonary fibrosis and emphysema and worse outcomes in interstitial lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2023 Aug 1;325(2):L233-L243. doi: 10.1152/ajplung.00083.2023.
 - 15) Bellou V, Belbasis L, Evangelou E. Tobacco Smoking and Risk for Pulmonary Fibrosis: A Prospective Cohort Study From the UK Biobank. *Chest.* 2021 Sep;160(3):983-993. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.035.
 - 16) Shao T, Shi X, Yang S, Zhang W, Li X, Shu J, Alqalyoobi S, Zeki AA, Leung PS, Shuai Z. Interstitial Lung Disease in Connective Tissue Disease: A Common Lesion With Heterogeneous Mechanisms and Treatment Considerations. *Front Immunol.* 2021 Jun 7;12:684699. doi: 10.3389/fimmu.2021.684699.
 - 17) Costabel U, Miyazaki Y, Pardo A, Koschel D, Bonella F, Spagnolo P, Guzman J, Ryerson CJ, Selman M. Hypersensitivity pneumonitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Aug 6;6(1):65. doi: 10.1038/s41572-020-0191-z.
 - 18) Punjabi NM, Shade D, Patel AM, Wise RA. Measurement variability in single-breath diffusing capacity of the lung. *Chest.* 2003 Apr;123(4):1082-9. doi: 10.1378/chest.123.4.1082.
 - 19) Castelli G, Cocconcetti E, Grimaudo G, Di Leo I, Bellani S, Fiorentù G, Giulianelli G, Bernardinello N, Balestro E, Spagnolo P. Interstitial Lung Diseases and Lung Cancer: A Review on Similarities, Common

- Pathogenesis and Therapeutic Approach. *J Pers Med*. 2025 May 21;15(5):213. doi: 10.3390/jpm15050213.
- 20) JafariNezhad A, YektaKooshali MH. Lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Aug 16;13(8):e0202360. doi: 10.1371/journal.pone.0202360.
 - 21) Choi WI, Lee DY, Choi HG, Lee CW. Lung Cancer development and mortality in interstitial lung disease with and without connective tissue diseases: a five-year Nationwide population-based study. *Respir Res*. 2019 Jun 10;20(1):117. doi: 10.1186/s12931-019-1094-y.
 - 22) Deri O, Ovadia D, Huszti E, Peled M, Saute M, Hod T, Onn A, Seluk L, Furie N, Shafran I, Mass R, Chatterji S, Levy L. Referral rates and barriers to lung transplantation based on pulmonary function criteria in interstitial lung diseases: a retrospective cohort study. *Ther Adv Respir Dis*. 2024 Jan-Dec;18:17534666231221750. doi: 10.1177/17534666231221750.
 - 23) Swaminathan AC, Hellkamp AS, Neely ML, Bender S, Paoletti L, White ES, Palmer SM, Whelan TPM, Dilling DF; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Prospective Outcomes Registry investigators. Disparities in Lung Transplant among Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Analysis of the IPF-PRO Registry. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 Jun;19(6):981-990. doi: 10.1513/AnnalsATS.202105-589OC.