

INDICE

1. Introduzione	pg. 2
2. Le malattie parenchimali diffuse del polmone	pg. 8
1. Patogenesi	pg. 8
2. Approccio di un paziente con malattia parenchimale diffusa del polmone	pg. 11
3. Reflusso gastroesofageo (RGE)	pg. 28
4. Scopo dello studio	pg. 43
5. Materiali e metodi	pg. 44
6. Risultati	pg. 50
7. Discussione	pg. 58
8. Bibliografia	pg. 60

1. INTRODUZIONE

Le *malattie parenchimali diffuse del polmone (DLDs)* o *malattie interstiziali del polmone (ILDs)* rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie del polmone, benigne, non infettive, non neoplastiche, acute o croniche (1), caratterizzate da un'inflammatione cronica, che può regredire completamente o determinare la deposizione di un'eccessiva quantità di tessuto connettivo con conseguente fibrosi dell'interstizio polmonare (2) (Figura 1).



Figura 1. Intensa espressione di tenascina nei foci fibroblastici della UIP (fibrosi polmonare idiopatica). Am J Respir Crit Care Med. 1996 Aug;154 (2 Pt 1):511-8.

Il termine malattie dell'interstizio polmonare può essere fuorviante, poiché il processo infiammatorio coinvolge non solo l'interstizio polmonare, ma anche gli spazi aerei, le pareti alveolari, gli acini e i bronchioli terminali (3) e pertanto si preferisce usare il termine di “malattie parenchimali diffuse del polmone” (DLDs) (4).

Esistono più di 200 tipi di malattie parenchimali diffuse del polmone ed esse possono essere ad eziologia nota o non nota (Figura 2).



Figura 2. Patologie ad eziologia nota e non nota che possono esitare in fibrosi polmonare.

Infatti negli anni '70 Crystal propose una classificazione che suddivideva le DLDs a seconda che l'eziologia fosse nota o non nota (5).

Un'importante classificazione è inoltre quella di Liebow (6), che fu il primo a studiare le caratteristiche morfologiche della Fibrosi polmonare idiopatica (FIP), che classificò come indicato nella tabella seguente (Tabella 1).

Usual interstitial pneumonia (UIP)
Desquamative interstitial pneumonia (DIP)
Bronchiolitis obliterans with interstitial pneumonia (BIP)
Lymphoid interstitial pneumonia (LIP)
Giant cell interstitial pneumonia (GIP)

Tabella 1. Classificazione di FIP secondo Liebow. Am Respir Crit Care Med 1998; 157: 1301-1315.

Successivamente queste patologie sono state riclassificate, soprattutto per la revisione dei criteri istopatologici (7, 8) e vengono classificate insieme avendo un quadro clinico, radiologico ed istologico simili (9, 10).

Dapprima è stata rivista la classificazione di Liebow, proponendone una che rispetto alla prima conservava le due entità rappresentate da UIP e DIP, ma ne introduceva due nuove e più precisamente AIP (Acute Interstitial Pneumonia o Hamman-Rich disease) e NSIP (Nonspecific Interstitial Pneumonia); mentre LIP e GIP non venivano incluse in questa nuova classificazione, in quanto esse sono generalmente non idiopatiche e anche la BIP o BOOP era esclusa (Tabella 2).

Usual interstitial pneumonia (UIP)
Desquamative interstitial pneumonia (DIP)/respiratory bronchiolitis interstitial lung disease (RBILD)
Acute interstitial pneumonia (AIP, Hamman-Rich disease)
Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)

Tabella 2. Classificazione di fibrosi polmonare idiopatica. Am Respir Crit Care Med 1998; 157: 1301-1315.

Una recente classificazione è quella del Consensus Statement dell'American Thoracic Society/European Respiratory Society del 2002 (11), che distingue le forme idiopatiche (IIP, Idiopathic Interstitial Pneumonia) da tutte le altre interstiziopatie, le quali vengono incluse nel gruppo delle malattie parenchimali diffuse del polmone (Diffuse Lung Diseases-DLDS) (Tabella 3).

Le IIP comprendono a loro volta diverse patologie ed in particolare va distinta la Fibrosi Polmonare Idiopatica (FIP) dalle altre polmoniti interstiziali, che sono rappresentate dalla NSIP, DIP, RB-LD, AIP, COP, LIP (12), che sono quadri clinici a cui corrispondono determinati quadri anatomopatologici (Tabella 4).

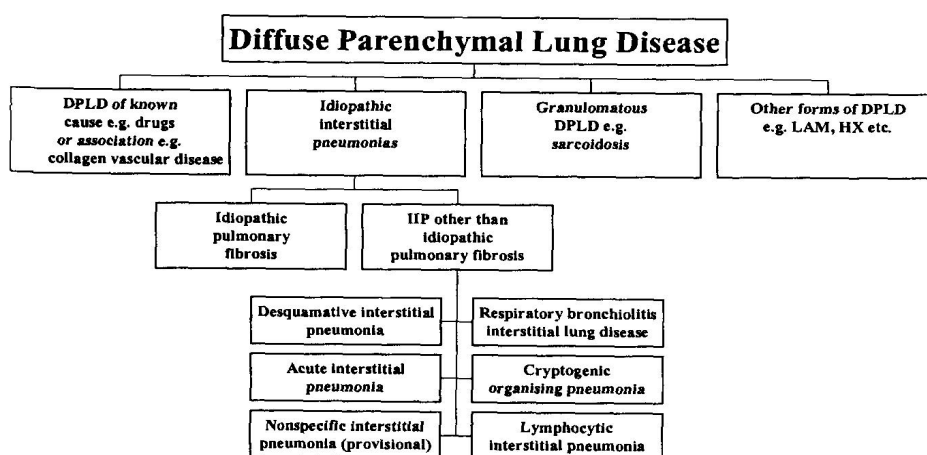


Tabella 3. Classificazione delle malattie parenchimali diffuse del Consensus Statement dell'American Thoracic Society/European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jan 15; 165(2):277-304.

QUADRO CLINICO	ENTITA' ANATOMOPATOLOGICA
Fibrosi polmonare idiopatica (<i>IPF</i>)	Polmonite interstiziale usuale (<i>UIP</i>)
Polmonite interstiziale non specifica (<i>NSIP</i>)	Polmonite interstiziale non specifica (<i>NSIP</i>)
Polmonite interstiziale acuta (<i>AIP</i>)	Danno alveolare diffuso (<i>DAD</i>)
Bronchiolite respiratoria associata a malattie interstiziali (<i>RB-ILD</i>)	Bronchiolite respiratoria (<i>RB</i>)
Polmonite organizzativa criptogenetica (<i>COP</i>)	Polmonite organizzativa (<i>OP</i>)
Polmonite interstiziale desquamativa (<i>DIP</i>)	Polmonite interstiziale desquamativa (<i>DIP</i>)
Polmonite interstiziale linfocitaria (<i>LIP</i>)	Polmonite interstiziale linfocitaria (<i>LIP</i>)

Tabella 4. Corrispondenza fra quadro anatomopatologico e quadro clinico.

Nonostante le DLDs siano un gruppo di disordini eterogeneo per eziologia e patogenesi, esse hanno in comune alcune caratteristiche cliniche e istologiche (2) (Tabelle 5, 6).

L'incidenza delle ILDs è di circa 31.5 per 100.000 abitanti per anno negli uomini e 21.6 per 100.000 abitanti per anno nelle donne (9).

Le ILDs diagnosticate sono rappresentate dalla *fibrosi polmonare idiopatica (FIP)* nel 46.2% negli uomini e nel 44.2% nelle donne (13).

Caratteristiche cliniche comuni:

- Dispnea da sforzo ingravescente
- Tosse secca parossistica
- Velcro
- Anomalo quadro Rx torace o HRCT
- Incapacità ventilatoria di tipo restrittivo con riduzione della CV e del DLCO ed aumento della differenza di pressione alveolo-arteriosa in Ossigeno

Tabella 5.

Caratteristiche istologiche comuni:

- Fibrosi dell'interstizio con coinvolgimento delle fibre collagene, delle fibre elastiche e delle fibre muscolari lisce
- Rimodellamento dell'architettura dell'interstizio
- Infiammazione cronica dell'interstizio (con aumento dei linfociti, plasmacellule, macrofagi, eosinofili e mastcellule)
- Iperplasia dei pneumoniti di tipo II e delle cellule endoteliali.

Tabella 6.

2. LE MALATTIE PARENCHIMALI DIFFUSE DEL POLMONE

1. PATOGENESI

Le malattie interstiziali del polmone rappresentano la risposta infiammatoria della parete alveolare all'azione lesiva di agenti di diversa natura.

Esiste tuttavia una suscettibilità individuale variabile da soggetto a soggetto, in quanto solo una piccola percentuale di soggetti esposti allo stesso agente eziologico sviluppa una malattia interstiziale del polmone (14).

E' opinione comune che, a prescindere dall'eziologia, la manifestazione più precoce sia rappresentata nella maggior parte dei casi da un'alveolite (15, 16).

Infatti la prima anomalia visibile al microscopio elettronico è un danno epiteliale ed endoteliale, a cui farebbe seguito l'attivazione di un processo infiammatorio e quindi lo sviluppo di un'alveolite, caratterizzata dall'accumulo all'interno dell'alveolo, della parete alveolare, della parete dei bronchioli e a volte delle piccole arterie e venule (17, 18) di cellule infiammatorie ed immunoeffettrici, rappresentate da macrofagi, linfociti CD4+ o CD8+ o neutrofili a seconda del tipo di patologia considerata (19, 20).

In un soggetto normale tali cellule rappresentano non più del 7% della popolazione cellulare, mentre nell'alveolite si verifica un aumento di tali elementi cellulari ed una modificazione dei loro reciproci rapporti (21).

I mediatori solubili plasmatici insieme a quelli liberati dalle

cellule dell'infiltrato infiammatorio possono favorire:

- **la formazione dei granulomi** (22).
Infatti le malattie dell'interstizio polmonare possono essere distinte, come sopra detto, in malattie ad eziologia nota e non nota, che a loro volta possono essere distinte in due sottogruppi a seconda che siano o meno caratterizzate da un reperto istologico rappresentato dal granuloma a livello interstiziale o vascolare.
- **l'evoluzione verso la fibrosi** (23).
Essa è secondaria all'eccessivo deposito di fibre collagene di tipo I e III.

Al processo infiammatorio, rappresentato dall'alveolite fa seguito dunque un **processo di riparazione**, che può essere rappresentato da tre possibili eventi:

1. **Riassorbimento dell'essudato**, che si è accumulato negli alveoli, mediante enzimi proteolitici prodotti dai pneumoniti di tipo II, dai macrofagi e dai fibroblasti.
2. **Proliferazione dei pneumoniti di tipo II**, che insieme al riassorbimento dell'essudato favorisce la "*restituito ad integrum*".
3. **Attivazione e proliferazione dei fibroblasti**, che producono soprattutto fibre collagene di tipo I e III.

Il 90% delle fibre collagene presenti nel polmone è rappresentato da collagene fibrillare interstiziale di tipo I e III normalmente presenti in rapporto di 2 a 1 (24).

Nei pazienti portatori di malattie parenchimali diffuse del polmone:

- Vi è un'anomala produzione di collagene inizialmente di tipo III e nelle fasi terminali di tipo I, come è stato documentato riscontrando in tali pazienti un'elevata

concentrazione sierica di peptici del procollagene (25) o un'aumentata espressione del gene che regola la sintesi del collagene di tipo I (26).

Le fibre collagene sarebbero prodotte soprattutto dai fibroblasti, che sono stati rilevati in elevato numero nelle aree fibrotiche.

- vi sono fattori che normalmente degradano la matrice extracellulare, come le metalloproteasi (27), i quali risultano essere alterati.

La fibrosi polmonare rappresenterebbe pertanto il risultato di uno squilibrio fra fattori attivanti e fattori inibenti la fibrogenesi.

2. APPROCCIO DI UN PAZIENTE CON MALATTIA PARENCHIMALE DIFFUSA DEL POLMONE

I pazienti con malattia parenchimale diffusa del polmone possono giungere all'osservazione medica per uno dei seguenti motivi:

1. progressiva dispnea, solitamente da sforzo, o persistente tosse non produttiva
2. anormalità dell'Rx torace
3. sintomi polmonari associati ad altra patologia, come per esempio una malattia del connettivo
4. anormalità funzionali, come un quadro di incapacità ventilatoria solitamente di tipo restrittivo

Il percorso diagnostico in un paziente con sospetta malattia parenchimale diffusa del polmone può essere riassunto come di seguito riportato (Figura 3):

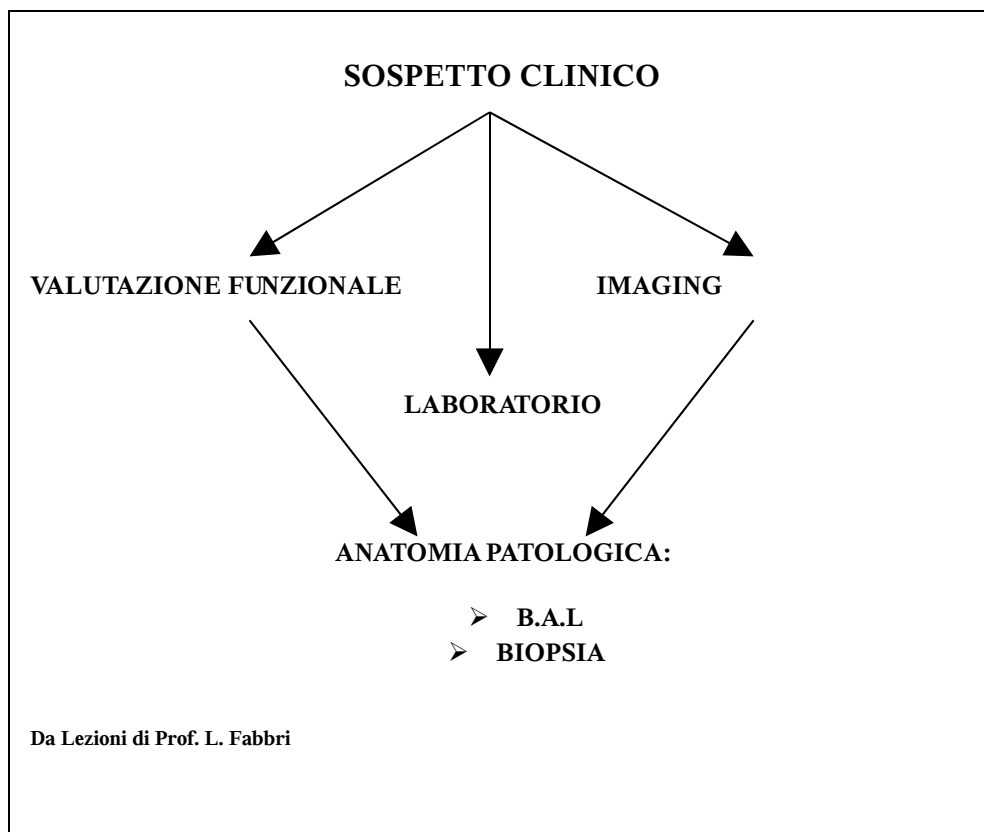


Figura 3.

A. Anamnesi

La valutazione iniziale del paziente con DLD comprende un'attenta anamnesi e un accurato esame obiettivo.

La causa della patologia è spesso identificata attraverso la raccolta dei dati anamnestici.

E' importante tener conto dei fattori indicati di seguito (Tabella 7).

- **Età'**: alcune patologie sono più frequenti in un certo range d'età. La Sarcoidosi, la Linfangiomatosi e le Interstiziopatie associate a malattie del tessuto connettivo si presentano in pazienti con età compresa fra i 20 e i 40 anni, mentre la FIP è più frequente in soggetti con più di 50 anni.
 - **Sesso**: patologie come la Linfangiomatosi si presentano esclusivamente in donne in età fertile, altre come la Polmonite Interstiziale Linfocitaria (LIP) sono meno frequenti nelle donne. Le patologie da esposizione professionale sono più frequenti negli uomini.
 - **Tabagismo**: alcune patologie sono frequenti nei fumatori come la Polmonite Interstiziale Desquamativa (DIP) e l'Istiocitosi X, mentre altre sono meno correlate al fumo di sigaretta come la Sarcoidosi.
 - **Durata della malattia**: è utile tenerne conto per porre la diagnosi differenziale.
 - **Anamnesi familiare**: alcune patologie presentano una familiarità (28, 29) come la IPF, che sembra avere un'ereditarietà di tipo autosomico dominante, o la Malattia di Gaucher, che sembra seguire una trasmissione ereditaria di tipo autosomico recessivo.
 - **Anamnesi farmacologia**: farmaci come l'amiodarone, il metrotrexate, la ciclofosfamide possono dare un'interstiziopatia polmonare (30, 31).
 - **Occupazione**: alcuni disordini sono secondari all'esposizione a farmaci, gas o sostanze chimiche.
- E' importante il grado di esposizione, la durata e il periodo di latenza.

Tabella 7.

B. Quadro clinico

I sintomi sono numerosi, alcuni compaiono precocemente, altri possono non essere ben evidenti o mancare qualora l'evoluzione della malattia sia favorevole ed essa non evolva verso la fibrosi. Alcune interstiziopatie polmonari sono localizzate solo al polmone, mentre altre sono malattie sistemiche e pertanto è necessario valutare la presenza non solo di segni e sintomi respiratori (Tabella 8, 9), ma anche la presenza di segni di interessamento sistemico come febbre, epatosplenomegalia, interessamento cardiaco, interessamento oculare o artrite (Tabella 10).

QUADRO CLINICO DA INTERESSAMENTO POLMONARE

Dispnea: compare per sforzi via di minor intensità man mano che la malattia evolve, sebbene in alcuni casi, come nei pazienti portatori di Sarcoidosi, si può avere un esteso interessamento parenchimale all’Rx torace senza una significativa dispnea.

Normalmente compare all’esordio della malattia.

La severità della dispnea si può valutare utilizzando diverse scale, di cui la più comune è la Scala del Medical Reserch Council (32).

Tosse secca: compare soprattutto nelle fasi avanzate della malattia, può essere invalidante, risente poco della terapia e può essere il sintomo predominante soprattutto nella Sarcoidosi, nella Polmonite Interstiziale Idiopatica, nell’Alveolite Allergica Estrinseca e nella Polmonite Eosinofila (33).

Emottisi: può indurre a pensare ad un’infezione da Mycobatterium Tuberculosis soprattutto se il paziente è immunodepresso o ad una neoplasia maligna insorta su cicatrice, che rappresenta una possibile complicanza della Fibrosi Polmonare Idiopatica (34), o ad una vasculite come la Granulomatosi di Wegner (35) o al LES, alla Sindrome Emorragica Alveolare, alla Sclerosi Tuberosa e ad altre.

Pneumotorace: può essere associato a Linfangiomatosi polmonare, Sclerosi Tuberosa o Istiocitosi X.

Dolore toracico: non è comune nelle ILDs, tuttavia un dolore di tipo pleuritico può caratterizzare un’interstiziopatia associata ad Artrite Rumatoide, a LES, a connettivite mista o a disordini indotti da farmaci.

Tabella 8.

ESAME OBIETTIVO

Cianosi: tipica delle fasi tardive. Compare soprattutto in pazienti con malattia severa.

Tachipnea a riposo: compare precocemente in pazienti con malattia di grado severo.

Clubbing: è comune in alcune patologie come la Fibrosi Polmonare Idiopatica (presente nel 49%-66% dei casi) o l' Artrite Reumatoide, nella quale è presente in oltre il 70% dei casi (21), mentre è meno frequente in disordini come la Sarcoidosi.

Velcro sounds: sono rumori secchi, meso-teleinspiratori, mono o bilaterali, inizialmente localizzati alle basi e che poi si estendono ai restanti campi polmonari.

Sono comuni alla maggior parte delle ILDs.

Sono quasi sempre presenti in pazienti con Fibrosi Polmonare Idiopatica (presenti nel 90% dei casi) e nelle malattie interstiziali associate a malattie collagenovascolari, mentre sono meno comuni nella Sarcoidosi, nell'Alveolite Allergica Estrinseca (presenti in meno del 25% dei casi) e nell'Istiocitosi X (33).

Segni di ipertensione arteriosa polmonare: può essere la prima manifestazione delle malattie del tessuto connettivo presente soprattutto nella Sclerosi Sistemica Progressiva (36).E' un segno prognostico negativo.

Cuor polmonare cronico: può comparire nelle fasi avanzate della malattia.

Tabella 9.

Segni e sintomi extrapolmonari

- In genere dovuti a malattia del tessuto connettivo.
- Includono dolore muscolo-scheletrico, astenia, fotosensibilità, fenomeno di Raynaud's, secchezza congiuntivale e altre.
- A volte le manifestazioni polmonari precedono di mesi o anni le manifestazioni sistemiche tipiche delle malattie del tessuto connettivo.

Tabella 10.

C. Prove funzionali

La maggior parte delle ILDs è caratterizzata da un'incapacità ventilatoria di tipo restrittivo con riduzione consensuale del FEV1 e della capacità vitale forzata (per cui l'I.T è normale o addirittura aumentato) e riduzione della capacità polmonare totale, della capacità funzionale residua e del volume residuo.

Comune ma non specifica è la riduzione della capacità di diffusione del monossido di Carbonio o DLCO (37), che è uno degli indici più precocemente compromessi e la cui deflessione si associa ad una peggior prognosi.

L'emogasanalisi arteriosa può essere inizialmente normale e solo successivamente documentare ipoossiemia a riposo, che peggiora durante sforzo (38), associata ad normo- o ipocapnia, mentre l'ipercapnia è generalmente manifestazione di malattia end-stage. Si documenta inoltre un aumento del gradiente di pressione alveolo-capillare in O₂ (DA-a mmHg), che è indice anch'esso di alterazione del rapporto ventilazione/perfusione a riposo e che aumenta ulteriormente durante sforzo per alterazione della diffusione alveolo-capillare.

D. Diagnostica per immagini

La diagnostica per immagini insieme ai dati clinici e ai dati funzionali rappresenta la procedura standard per la valutazione di una pneumopatia.

La **radiografia diretta del torace** possiede una sensibilità dell'80% ed una specificità dell'82% (39, 40, 41) e pertanto, pur rappresentando il primo esame di imaging da effettuarsi, è *poco specifico e anche poco sensibile* nel rilevare pneumopatie diffuse di grado lieve.

Inoltre può essere normale in circa il 10% dei pazienti, soprattutto se portatori di polmonite da ipersensibilità.

L'Rx torace standard può documentare i seguenti pattern:

1. Reticolonodulare
2. Reticolare (Foto 1)
3. Micronodulare
4. Nodulare

L'HRCT (tomografia computerizzata ad alta risoluzione) è molto più sensibile (94%) e specifica (98%) dell'Rx torace standard (40, 42) e consente:

1. rilevare un'interstiziopatia anche di grado lieve
2. rilevare un'interstiziopatia in pazienti sintomatici ma con Rx torace negativa (15% dei casi) (43) o dubbia
3. descrivere accuratamente l'aspetto morfologico e la topografia delle lesioni
4. caratterizzare e stabilire l'estensione della patologia
5. guidare la scelta del tipo e del sito di biopsia polmonare (42, 44)
6. descrivere il grado di attività della malattia e la potenziale reversibilità del danno polmonare (ground glass) (45, 46)
7. consentire spesso una diagnosi specifica, anche quando il radiogramma è normale o evidenzia dei reperti aspecifici (47, 48).

Tuttavia se il quadro clinico e radiologico sono compatibili e altamente suggestivi non è richiesta la TCHR, eccetto

nell'Alveolite Fibrosante Criptogenetica; mentre se la diagnosi non è certa l'indagine TCHR è necessaria e precede la biopsia polmonare (33).

Il quadro radiologico associato ai dati clinici-laboratoristici e a quelli forniti dalla broncoscopia permette di formulare una diagnosi corretta con una buona sensibilità e specificità senza dover ricorrere alla biopsia (49).

Il quadro radiologico è caratterizzato nella maggior parte delle malattie diffuse del polmone da una riduzione dei volumi polmonari (anche se i volumi a volte possono essere normali o addirittura aumentati in pazienti con enfisema o asma concomitante) e dai possibili seguenti pattern:

A vetro smerigliato: pattern patologico caratterizzato da un'aumentata densità bilaterale e diffusa del parenchima polmonare con mantenimento dei margini bronchiali e vascolari e che solitamente è il risultato di un accumulo di cellule infiammatorie.

E' difficile in genere da riconoscere nel radiogramma del torace.

Nodulare: i noduli possono essere *interstiziali* come nella Sarcoidosi, nelle Pneumoconiosi o nelle Alveoliti Allergiche Estrinseche, o *centrolobulari* e in tal caso sono espressione di infiammazione dei bronchioli terminali.

Reticolare: deriva dall'ispessimento degli spazi interstiziali. E' costituito da numerose opacità lineari, che si intrecciano formando una sorta di rete.

Reticolo-nodulare

Settale: deriva dall'ispessimento dei setti interlobulari. Normalmente non si possono identificare delle linee settali nel radiogramma e solo alcune sono visibili all'HRCT.

A nido d'ape, che indica una fibrosi irreversibile, con

ispessimento interstiziale grossolano associato ad alterazione dell'architettura del parenchima polmonare e presenza di cisti di aria, bronchiectasie e bronchiolectasie da trazione sul parenchima polmonare. In genere è il risultato di una pneumopatia terminale (Foto 2).

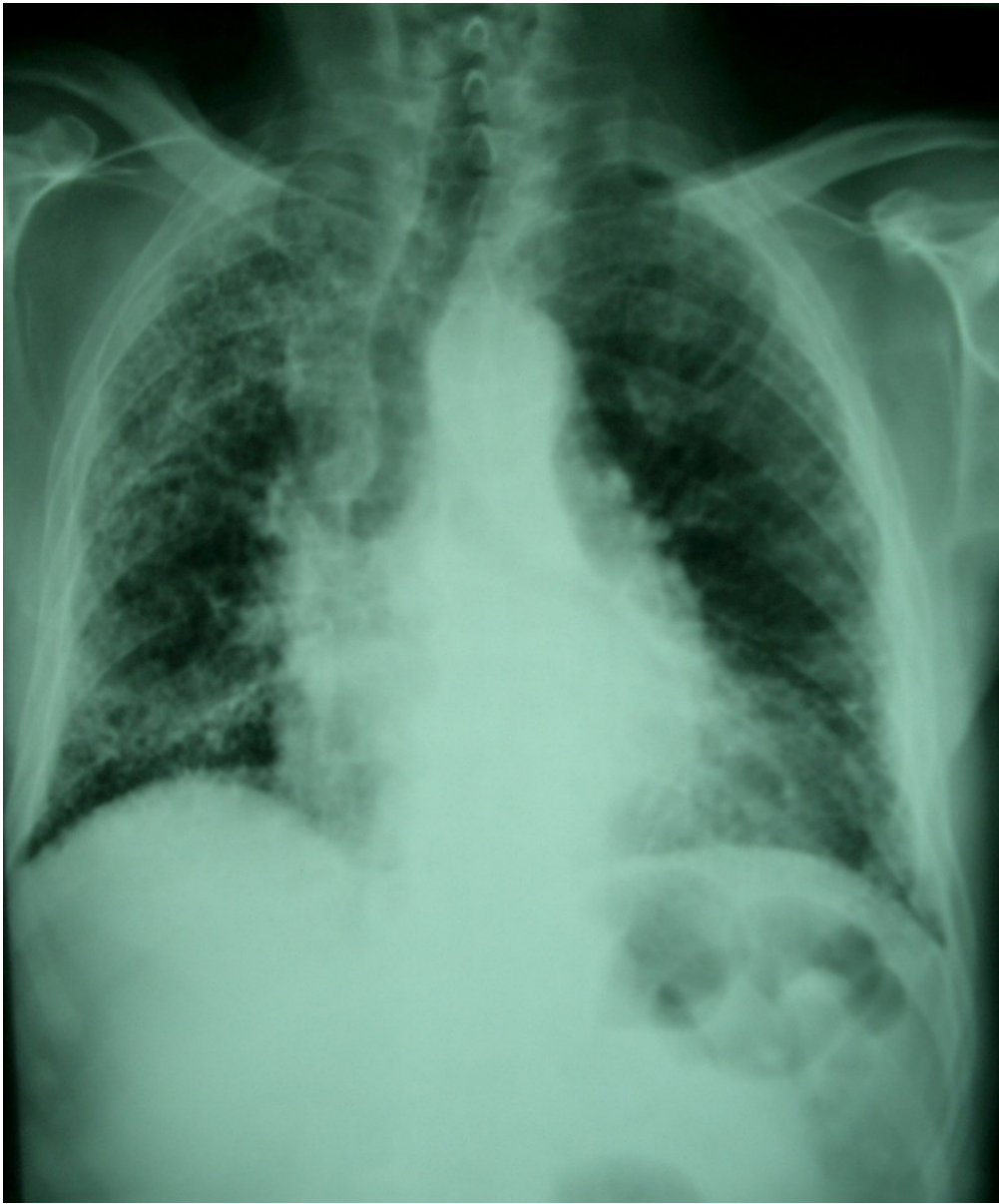




Foto 2.

E. Esami di laboratorio

Sono utili per indirizzare la diagnosi, ma poco specifici.
Essi comprendono:

- Esame emocromocitometrico
- Conta degli eosinofili
- Esami biochimici inclusa la funzionalità renale ed epatica
- VES
- Proteina C reattiva
- Autoanticorpi, tra cui Anca C e Anca P, che si associano rispettivamente a Granulomatosi di Wegener e a Sindrome di Churg Strauss (50)
- ACE
- Precipitine sieriche.
- Waaler Rose, Fattore Reumatoide, ANA, ENA (malattie collagenovascolari)
- Tipizzazione linfocitaria (es. nella sarcoidosi sono aumentati i linfociti CD4+ periferici, mentre nell'alveolite allergica estrinseca sono aumentati i CD8+).

F. Metodiche di medicina nucleare

Sono rappresentate dalla **scintigrafia ventilatoria con Tc99m-DTPA aerosol e dalla scintigrafia con Gallio 67 citrato.**

La prima metodologia valuta, misurando la clearance del radiofarmaco inalato, la permeabilità della barriera alveolo-capillare, che nelle interstiziopatie polmonari sembra essere aumentata a causa verosimilmente dell'infiammazione alveolare (51).

Può essere utile nella diagnosi e stadiazione delle malattie interstiziali del polmone, sebbene non sia raccomandata fra gli esami di routine (33).

La seconda metodica viene utilizzata per valutare l'estensione, la localizzazione e il grado di attività delle malattie interstiziali diffuse del polmone (52, 53, 54).

Non è raccomandata per la diagnosi delle interstiziopatie polmonari, però può essere utile per valutare la sarcoidosi extrapolmonare, quando non è possibile eseguire la biopsia (33).

G. Biopsia

La biopsia polmonare è utile per la diagnosi delle DLDs e per valutare l'attività della malattia, la progressione e la risposta alla terapia, ma non è richiesta in tutti i pazienti.

Indicazioni alla biopsia polmonare (55):

- Necessità di stabilire una diagnosi specifica in pazienti con quadro clinico e progressione del quadro clinico atipici
- Necessità di stabilire una diagnosi specifica in pazienti con quadro radiologico normale o atipico
- Necessità di stabilire una diagnosi specifica in pazienti con manifestazioni extrapolmonari o ipertensione arteriosa polmonare o cardiomegalia non altrimenti spiegabili se non correlandoli ad un'interstiziopatia polmonare
- Necessità di stabilire una diagnosi specifica in pazienti con rapido peggioramento del quadro clinico o radiologico
- Stabilire l'attività della malattia
- Escludere un processo neoplastico o infettivo
- Identificare patologie trattabili
- Stabilire una diagnosi definitiva e predire la prognosi prima di praticare la terapia, che può avere severi effetti collaterali.

Tipi di biopsia:

1. La *biopsia transbronchiale* consente di stabilire la diagnosi nel 38-79% dei pazienti, soprattutto se portatori di una malattia specifica per la quale è sufficiente un piccolo campione bioptico per fare la diagnosi, come le infezioni, la Sarcoidosi, le neoplasie, la Polmonite Eosinofila, la Sindrome di Goodpasture o l'Istiocitosi X (56, 57, 58).
2. La *biopsia chirurgica* per via toracotomica o per via toracosopia videoassistita (VATS) consente di ottenere campioni multipli e di maggiori dimensioni.

La biopsia per via toracotomia è da preferirsi nei pazienti stabili, mentre quella per via toracosopia è preferita nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica.

La biopsia chirurgica è controindicata in pazienti con:

- Severa malattia cardiovascolare
- Quadro radiologico di end-stage
- Severa malattia polmonare
- Alta probabilità di non ottenere frammenti multipli da almeno due lobi polmonari.

3. La *biopsia per cutanea* non è indicata nelle DLDs eccetto in caso di infiltrati focali periferici (33).

H. BAL

Il lavaggio broncoalveolare (BAL) è una procedura con la quale la regione broncoalveolare del tratto respiratorio è lavata con una soluzione salina isotonica.

L'uso del BAL ha aumentato significativamente le possibilità diagnostiche nelle malattie interstiziali diffuse del polmone (59,60).

Anche nelle patologie in cui il BAL non è diagnostico, i risultati possono non coincidere con la diagnosi sospettata ed allora possono concentrare l'attenzione su più appropriate indagini successive.

Inoltre il BAL può essere utile per la caratterizzazione dell'attività della malattia, nel determinare la prognosi e nel guidare la terapia (61).

3. REFLUSSO GASTROESOFAGEO

Il reflusso gastroesofageo (RGE) è rappresentato dalla risalita di contenuto gastrico in esofago attraverso lo sfintere esofageo inferiore (LES) (Figura 4).

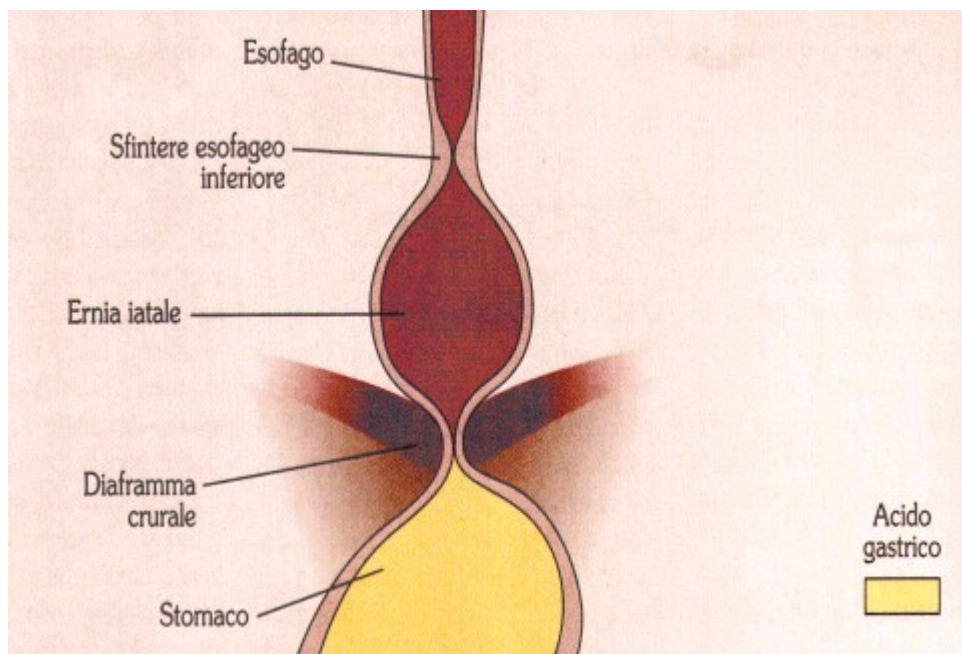


Figura 4.

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è un'unità nosografica, che comprende tutte le manifestazioni cliniche causate dal reflusso gastroesofageo (RGE).

Nel 1985 Castell ha paragonato l'epidemiologia della MRGE ad un iceberg in cui lo strato affiorante, rappresentato dai pazienti che consultano il medico, costituisce soltanto una piccola parte del totale delle persone affette da questa patologia, mentre la porzione sommersa è costituita da coloro i quali non ritengono opportuno o necessario ricorrere al medico, perché hanno

imparato a convivere con disturbi di lieve entità o perché si affidano a farmaci autoprescritti (Figura 5).

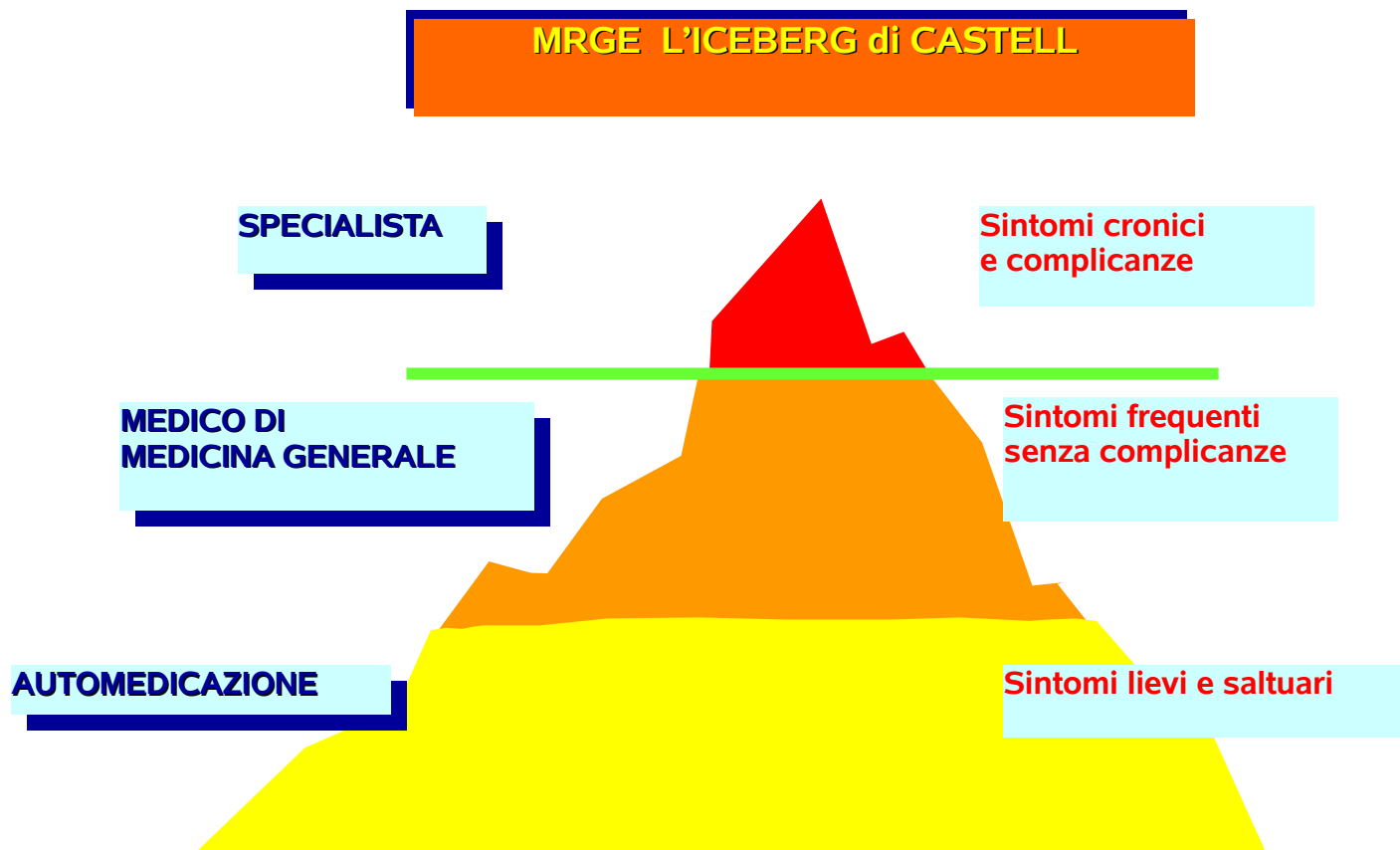


Figura 5.

I dati della letteratura relativi alla prevalenza della malattia da reflusso gastroesofageo sono rappresentati da studi sull'incidenza del sintomo "pirosi".

Due di questi studi evidenziano che una percentuale oscillante fra il 36% e il 44% della popolazione studiata manifesta almeno un episodio mensile di pirosi, mentre nel 7% dei casi il sintomo è quotidiano.

In un altro studio eseguito su una popolazione finlandese, chiamata a rispondere a un questionario, si è osservata una prevalenza del 20% del sintomo pirosi.

I dati di uno studio americano rivelano che nel 61% della popolazione presenta come sintomo più significativo di malattia da reflusso la pirosi e non ha mai consultato il proprio medico,

mentre altri studi evidenziano che solo il 65 % dei pazienti con esofagite lamenti pirosi.

L'esofagite accertata endoscopicamente in popolazioni selezionate si riscontra in una percentuale variabile dall'1.1% al 65% dei pazienti sintomatici; mentre nei pazienti non selezionati che si rivolgono ai medici di medicina generale la prevalenza dell'esofagite, di solito di grado lieve (1-2 di Savary-Miller o A-B di Los Angeles) è nell'ordine del 5%.

La malattia da reflusso tende ad aumentare con l'età, in particolare dopo i 40 anni; non esiste una chiara differenza tra i due sessi, eccetto che per l'esofago di Barrett, che è più frequente nell'uomo; nel caso compaia un adenocarcinoma sulla mucosa metaplastica il rapporto uomo/donna arriva a 6:1.

I fattori di rischio della MRGE sono rappresentati da (62):

1. Condizioni fisiologiche

E' frequente nel terzo trimestre di gravidanza e nel periodo neonatale.

2. Patologie sistemiche

Patologie come la Sclerodermia, l'ipotiroidismo, il diabete mellito o l'amiloidosi, che determinano alterazioni neuromuscolari, possono essere responsabili di deficit funzionali dello sfintere esofageo inferiore.

3. Abitudini di vita e alimentari

Obesità, diete ricche di grassi, l'assunzione abituale di sostanze alimentari come cioccolata o etanolo e il fumo di sigaretta sono tutti fattori di rischio.

4. Assunzione di alcuni farmaci

Gli anticolinergici, i calcioantagonisti, le benzodiazepine e la teofillina diminuiscono il tono dello sfintere esofageo inferiore.

FISIOPATOLOGIA DEL RGE

La giunzione esofago-gastrica è una zona anatomicamente e funzionalmente molto complessa, che *ha la funzione di limitare il fisiologico reflusso gastroesofageo*, poiché entro certi limiti il reflusso è un fenomeno del tutto fisiologico (63).

In condizioni fisiologiche il reflusso è:

- *Post-prandiale*
- *Clinicamente asintomatico*
- *Di breve durata*

Il reflusso gastroesofageo è facilitato dal gradiente esistente tra la pressione positiva dello stomaco (10-20 mmHg) e quella dell'esofago, che risentendo della pressione intrapleurica, è quasi sempre negativa (da 0 a -10 mmHg).

Inoltre vi sono numerose condizioni (inspirazione, ponzamento e tosse per esempio) durante le quali la pressione intraaddominale aumenta in modo significativo.

Pertanto il contenuto gastrico risalirebbe costantemente se non intervenissero dei meccanismi detti "*di competenza*", atti a limitare e contenere il numero di reflussi gastro-esofagei (63).

Per impedire tale fenomeno esiste un insieme di strutture anatomiche e meccanismi funzionali, che costituiscono la cosiddetta barriera anti-reflusso.

I meccanismi anatomici che concorrono alla funzione di barriera sono:

- 1) la membrana freno-esofagea, rappresentata da una serie di legamenti che hanno la funzione di mantenere gli esatti rapporti anatomici tra gli organi di questa zona
- 2) il passaggio dell'esofago all'interno dello iato diaframmatico
- 3) la lunghezza della porzione intra-addominale dell'esofago
- 4) la bretella di Laimer, rappresentata da fibre provenienti dallo stomaco, che formano una bretella intorno all'esofago distale e che la funzione di mantenere la corretta angolazione tra stomaco ed esofago (angolo di His).

L'elemento funzionale della barriera anti-reflusso ed il principale, ma non esclusivo, meccanismo antireflusso è costituito dallo

sfintere esofageo inferiore (LES- Lower Esophageal Sphincter), rappresentato da un ispessimento della parete esofagea e costituito da cellule muscolari lisce particolarmente differenziate, che sono in grado di mantenere, in sinergia con la forza di contrazione del diaframma, uno stato di contrazione tonica (*tono basale*).

A livello del LES viene infatti esercitata una pressione di circa 25-30 mmHg, che è sufficiente da sola ad impedire il reflusso di materiale acido dallo stomaco all'esofago.

L'attività tonica esofagea a riposo si interpone tra la pressione positiva addominale e quella negativa toracica ed ostacola il reflusso del contenuto gastrico, in quanto determina lo sviluppo di una pressione di circa 20 mmHg superiore a quella gastrica.

Qualora lo sfintere esofageo inferiore non fosse in grado di esercitare una pressione superiore a 15 mmHg potrebbe non aver luogo il reflusso gastroesofageo, se gli altri meccanismi antireflusso fossero validi.

I meccanismi antireflusso sono rappresentati da:

1. Particolari rapporti anatomici esistenti a livello della giunzione esofago-gastrica
2. Posizione eretta
3. Assenza di contenuto gastrico

Il tono basale del LES può essere modificato dalle fasi del complesso migrante interdigestivo, da sostanze endogene, da farmaci e da alcuni alimenti.

La diminuzione del tono basale al di sotto dei 10 mmHg è evento che si associa a reflusso gastroesofageo, sebbene l'ipotonia del LES non sia una condizione frequente nei pazienti con MRGE: infatti il reflusso gastroesofageo si verifica più frequentemente o durante inibizioni fasiche o lente cadute del tono del LES.

In particolare ***l'attività inibitoria fasica*** avviene in due possibili condizioni:

- in seguito ad ogni atto deglutitorio (***inibizione postdeglutitoria***)

- spontaneamente indipendentemente dagli atti deglutitori (***rilasciamento inappropriato***).

I rilasciamenti inappropriati del LES durano almeno 5 secondi e rappresentano il principale meccanismo responsabile del reflusso gastro-esofageo, sebbene sia di rilievo anche il RGE che avviene durante l'inibizione fasica postdeglutitoria del LES.

Pertanto le cause del RGE da un punto di vista fisiopatologico possono essere rappresentate da:

1. perdita di competenza della barriera anti-reflusso
2. aumento del numero di rilasciamenti transitori del LES non associati a deglutizione
3. sfintere meccanicamente difettoso, cioè con una pressione basale < 6 mmHg o una lunghezza < 2cm.

Infine vi sono condizioni che possono contribuire ad aumentare il numero di reflussi gastro-esofagei, come per esempio l'alterata motilità gastrica e il rallentato svuotamento gastrico, che attraverso la distensione gastrica, determinano un aumento della frequenza e della durata dei rilasciamenti transitori del LES.

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA MRGE

La malattia da reflusso gastroesofageo è un complesso di sintomi aventi come determinante patogenetico il RGE e che si instaura quando il numero dei reflussi aumenta e la capacità lesiva del materiale refluito dallo stomaco riescono a superare le difese della mucosa esofagea.

Essa può manifestarsi con sintomi *tipici* (64) altamente specifici (pirosi retrosternale che ha una specificità pari all'89% e il rigurgito che possiede una specificità del 95%) e *atipici* che possono essere digestivi o extradigestivi.

Sintomi esofagei tipici

Tra i sintomi tipici della MRGE la ***pirosi*** è sicuramente il sintomo più caratteristico ed è rappresentato da una sensazione di

bruciore localizzata in sede retrosternale o talvolta all'epigastrio e irradiata al giugulo.

La piroisi tende a peggiorare con la posizione supina o flessa, nel periodo postprandiale e in seguito a sforzi, che comportino un aumento della pressione intra-addominale.

Si ritiene che il meccanismo che determina la comparsa di questo sintomo sia quello della stimolazione delle terminazioni nervose, localizzate nello strato profondo dell'epitelio esofageo, da parte del materiale refluito dallo stomaco, anche in assenza di lesioni macroscopiche. Spesso però né il paziente né talvolta il Medico distinguono la piroisi dal dolore o bruciore "di stomaco" e pertanto l'analisi poco attenta di questo sintomo porta facilmente ad una diagnosi clinica di disturbi etichettati come "gastrite" o "dispepsia", che vengono accettati con relativa serenità dal paziente, in quanto sono patologie note, diffuse e con prognosi fausta, ma che ritardano di molto l'inizio di una terapia efficace ed adeguata in modi e tempi.

Al contrario, il riconoscimento della piroisi come sintomo che identifica la presenza del reflusso gastroesofageo risulta di estrema importanza perché spesso è sufficiente, da solo, ad orientare il Medico verso una diagnosi clinica corretta; infatti la sua specificità oscilla tra il 60 e l'89% sebbene la sua sensibilità è minore (36-70%).

Il secondo sintomo tipico della MRGE è il ***rigurgito***, rappresentato dal ritorno in esofago e/o faringe di materiale gastrico o intestinale e che si distingue dal vomito per la mancata associazione con nausea, conati e contrazioni del diaframma o della parete addominale. Il rigurgito può accentuarsi dopo pasti abbondanti o con la flessione del busto in avanti. La presenza di rigurgito solo in concomitanza di eruttazioni dopo un pasto abbondante non ha significato patologico, mentre se si associa a piroisi o è presente in modo continuativo durante il periodo notturno o durante tutta la giornata, rappresenta un sintomo fortemente suggestivo di patologia da reflusso.

Sintomi esofagei atipici

Esistono altri sintomi che, pur evocando un'origine esofagea, non sono caratteristici di malattia da reflusso gastroesofageo.

- La *disfagia* è uno dei principali sintomi esofagei atipici e rappresenta la sensazione di transito difficoltoso del bolo alimentare attraverso l'esofago.

Si definisce la disfagia alta o orofaringea la sensazione che viene avvertita a livello orofaringeo come difficoltà o incapacità di spingere il bolo dalla bocca alla gola, mentre la disfagia esofagea, che è un sintomo relativamente frequente della malattia da reflusso gastro-esofageo, consiste nella sensazione in sede retrosternale di passaggio difficoltoso o impossibile del bolo alimentare.

Di fronte ad un paziente affetto da disfagia il Medico non può ignorare però le cause organiche in grado di determinarla, prima fra tutte il tumore dell'esofago.

La disfagia nel paziente affetto da MRGE può essere conseguenza di un'ostruzione meccanica, come accade talvolta in presenza di stenosi esofagea, che rappresenta una complicanza tardiva dell'esofagite, oppure di un disturbo motorio funzionale legato ad alterazioni della peristalsi conseguenti alla presenza di acido in esofago; a volte queste alterazioni della motilità legate al reflusso possono assumere delle caratteristiche specifiche, come accade nello spasmo esofageo diffuso o nell'esofago a schiaccianoci.

- Nei pazienti con esofagite il passaggio del bolo può dare origine alla comparsa di una sensazione dolorosa, *l'odinofagia*, anche se essa è più frequente nei pazienti affetti da esofagite infettiva (candidosi) più che da reflusso; in altri casi non è l'esofagite ma la comparsa di onde di contrazione spastiche a determinare la comparsa di questo sintomo.

- Il *bolo faringeo* viene spesso confuso con la disfagia ed è quindi importante e pertanto in presenza di un paziente che riferisce una sensazione di corpo estraneo o nodo in gola, indipendentemente dall'atto della deglutizione, è necessario differenziare le due situazioni cliniche.

In realtà, si tratta di un sintomo presente abbastanza frequentemente nella popolazione generale, soprattutto nelle donne ed esistono dati contrastanti in merito alla sua correlazione con la malattia da reflusso.

Sintomi extraesofagei atipici

Alcuni pazienti affetti da malattia da reflusso gastroesofageo lamentano una sintomatologia che difficilmente di per sé può orientare inizialmente verso una diagnosi corretta.

- Tra i sintomi atipici è compreso il *dolore toracico*, abitualmente avvertito in sede retrosternale ed irradiato al dorso e che rappresenta un sintomo importante, non solo perché può essere presente fino al 50% dei casi e può essere l'unico sintomo nel 10% dei casi (2), ma anche perché la sua presenza richiede l'esclusione certa di una sua eventuale origine cardiaca.

In alcuni pazienti affetti da cardiopatia ischemica è stato possibile rilevare delle correlazioni tra il dolore toracico e gli episodi di reflusso gastroesofageo, così come sono state osservate aritmie cardiache in concomitanza di episodi di reflusso in pazienti sottoposti a registrazione simultanea del pH esofageo e dell'attività cardiaca per un periodo di 24 ore.

Il dolore toracico è secondario sia alla stimolazione dei chemiorecettori acido-sensibili della mucosa esofagea che ad un'alterazione della motilità esofagea, peraltro frequentemente presente nei pazienti reflussori.

- Il *dolore epigastrico* rappresenta un altro sintomo atipico di presentazione del reflusso gastroesofageo ed è indicativo di dispepsia.

In assenza di lesioni endoscopiche il dolore epigastrico viene spesso erroneamente attribuito a "gastrite" e come tale viene affrontato e trattato; nonostante sia noto che quasi sempre la causa di questo dolore in assenza di lesioni endoscopiche è proprio la malattia da reflusso gastroesofageo.

- *L'ipersecrezione salivare o scialorrea* raramente costituisce l'unico sintomo presente, ma spesso accompagna altri sintomi della MRGE.

Gli altri sintomi atipici riguardano in particolar modo la faringe, la laringe e le vie respiratorie.

- La *laringite posteriore* è diventato un segno altamente suggestivo della presenza di MRGE, così come i disturbi della fonazione ad essa collegata.
- I due sintomi respiratori più frequenti sono l'*asma* e la *tosse cronica*.

L'alta prevalenza della malattia da reflusso nei pazienti affetti da asma bronchiale non è solamente la conseguenza delle terapie impiegate in questi pazienti, che indubbiamente possono agire sulla pressione dello sfintere esofageo inferiore, ma è il segno di come queste due patologie sono spesso associate.

I meccanismi coinvolti sono due: il primo è rappresentato dalle microaspirazioni del contenuto esofageo, il secondo è legato a meccanismi riflessi vagali esofago-bronchiali in grado di determinare broncospasmo.

Esistono evidenze, inoltre, a favore del reflusso gastroesofageo come fattore causale di lesioni buccali come erosioni dentali e bruciore linguale.

Infine, le emorragie presenti nell'1-2% dei pazienti, sono in realtà l'espressione di una complicazione di una esofagite di grado severo come conseguenza dell'erosione della mucosa.

DIAGNOSI STRUMENTALE DELLA MRGE

Manometria esofagea

La manometria esofagea è una metodica che permette di studiare la motilità dell'esofago, introducendo in esso un catetere in grado di misurare le variazioni di pressione, che si verificano nel lume dell'organo.

Si utilizzano cateteri aventi un diametro di 2-5 mm provvisti di canali in numero variabile e di orifizi disposti lungo il tubo; nei sistemi "perfusi" i canali sono occupati da una colonna d'acqua ed ognuno di essi è connesso ad un trasduttore esterno, così che la pressione presente nel lume esofageo viene trasmessa dalla colonna d'acqua lungo ogni canale fino al trasduttore, che la convertirà in un segnale elettrico.

La metodica permette di valutare la funzionalità del corpo dell'esofago e dello sfintere esofageo inferiore (LES).

La preparazione per l'esecuzione dell'indagine prevede un digiuno da almeno 12 ore (24 o + in caso di mega-esofago), la sospensione se possibile dei farmaci in grado di interferire con la motilità esofagea (miolitici, calcio-antagonisti, nifedipina, nitroderivati) da almeno 24 ore e dei farmaci antisecretori da almeno 5 giorni.

L'indagine viene effettuata mediante l'introduzione di un sondino per via naso-gastrica (previa anestesia locale della mucosa nasale con xylocaina spray) e successiva registrazione dell'attività motoria esofagea in posizione supina, per circa 30 minuti e dapprima in condizioni di riposo e successivamente dopo deglutizione (bolo d'acqua di circa 4 cc).

Al momento dell'esame il paziente viene posto in posizione seduta e premedicato con un anestetico locale spruzzato in gola e nel naso.

Dopo aver rimosso eventuali protesi dentarie, il catetere viene introdotto attraverso una narice fino all'orofaringe; a questo punto viene chiesto al paziente di flettere il capo in avanti e di deglutire in modo da facilitare il passaggio del tubo in esofago.

Il catetere è correttamente posizionato quando almeno tre orifici di misurazione si trovano nello stomaco: di qui in avanti il paziente dovrà rimanere supino con la testa dritta.

pH-metria esofagogastrica delle 24 ore

Uno o due elettrodi vengono connessi ad un registratore portatile a memoria solida, capace di immagazzinare una quantità notevole di dati nell'arco delle 24 ore, i quali vengono poi riversati al computer attraverso un'interfaccia ed elaborati secondo un software specifico.

Le moderne metodiche si basano sul concetto elettrochimico della misurazione del pH, cioè sulla generazione di una cella elettrica dove la differenza di potenziale prodotta è proporzionale alla concentrazione di ioni idrogeno: la cella elettrica ha la capacità di agire come un sensore di pH.

L'elettrodo non misura direttamente il pH, ma una forza elettromotrice determinata dalla presenza di un potenziale elettrochimico nel mezzo in esame con cui esso interferisce.

Diversi tipi di elettrodi sono oggi disponibili per il monitoraggio del pH esofageo: elettrodi di vetro, elettrodi di antimonio, capsule radiotelemetriche ed elettrodi tipo ISFET; i più usati nella pratica clinica sono quelli di vetro e di antimonio.

Le caratteristiche ideali di un elettrodo sono una buona stabilità, un rapido tempo di risposta, un'elevata sensibilità, un calibro ridotto ed un basso costo; è inoltre necessario che gli elettrodi siano monouso o facilmente sterilizzabili.

L'elettrodo di riferimento può essere interno (elettrodo combinato) o esterno, cioè cutaneo (elettrodo unipolare); quest'ultimo però può essere responsabile di interferenze, a causa delle fluttuazioni di pH della cute o di problemi dovuti al contatto dell'elettrodo con la cute.

I vantaggi degli elettrodi di antimonio sono fondamentalmente rappresentati dal calibro inferiore (circa 2 mm), dalla maggiore flessibilità e dal basso costo; inoltre la loro miniaturizzazione consente di ottenere cateteri con più sensori di pH senza dover rinunciare alla flessibilità ed al ridotto calibro.

Equipaggiamento per la registrazione

Sono disponibili dei registratori portatili a memoria solida (*solid-state*), che convertono direttamente il segnale analogico in forma digitale, per consentire la gestione e l'analisi computerizzata del tracciato. Una caratteristica molto utile dei registratori digitali portatili è quella di possedere dei tasti marca-eventi in modo da poter documentare durante le registrazioni alcuni eventi specifici quali il dolore retrosternale, la piroisi o altri eventi non specifici.

Gli attuali registratori portatili hanno un volume ed un peso molto contenuti e sono alimentati con batterie monouso; è indispensabile che l'apparecchiatura consenta una registrazione di 24 ore alla frequenza campionamento raccomandata.

La frequenza di campionamento, ossia il numero di rilevamenti acquisiti nell'unità di tempo, è generalmente programmabile nella maggior parte dei sistemi di misura. La frequenza ottimale di campionamento di un segnale, che può

variare col tempo, deve consentire di poter documentare con accuratezza anche le più brevi oscillazioni acide del pH.

Un campionamento ogni 4-8 secondi (15-8 Hz) è da considerarsi ottimale. La sonda pH-metrica viene introdotta per via nasogastrica (il rinofaringe può essere anestetizzato mediante soluzione spray di xilocaina) e fissata in modo che la punta esplorante si trovi circa 5 cm al di sopra della estremità prossimale dello sfintere esofageo inferiore.

Le modalità di localizzazione del LES variano: l'impiego della manometria per questo scopo è ormai accettato come metodo di riferimento, anche se in letteratura sono segnalate metodiche alternative. Tra queste ultime ricordiamo la determinazione pH-metrica del punto di inversione gastro-esofageo oppure quella che utilizza la fluoroscopia, considerando come ideale un'altezza di un corpo vertebrale e mezzo al di sopra del diaframma.

E' preferibile eseguire l'esame al mattino e con paziente digiuno da almeno 4 ore, sia per evitare possibili episodi di vomito provocati dall'introduzione della sonda, sia per l'effetto tampone esercitato dagli alimenti alla secrezione gastrica.

I farmaci procinetici ed antiacidi devono essere sospesi 48 ore prima dell'esame, mentre gli antagonisti degli H₂ recettori e gli inibitori della pompa protonica, che hanno un effetto più duraturo, almeno 4 giorni e 7 giorni prima rispettivamente.

Per rendere l'esame più fisiologico possibile, al paziente è consentito di continuare le attività che svolge abitualmente; la dieta può essere libera, cioè senza particolari restrizioni.

Per una accurata analisi dei dati è importante che il paziente utilizzi un diario scritto dove vengono registrati gli orari dei pasti, del riposo notturno e della comparsa dei sintomi.

Una volta posizionata la sonda ed avviato il sistema il paziente può tornare a casa.

Nonostante alcuni studi abbiano dimostrato una soddisfacente sensibilità e specificità per esami condotti durante 3 ore nel periodo postprandiale o 8 ore includendo anche la colazione, la accuratezza diagnostica migliore viene ottenuta prolungando l'indagine fino a 22±2 ore.

Tale maggiore durata consente inoltre una migliore valutazione della correlazione sintomi/episodi di reflusso.

pH-impedenzometria

L'impedenzometria esofagea, anche denominata **impedenzometria intraluminale multicanale associata a pH-metria** (MII-pH), è la più recente tecnica per lo studio del reflusso gastro-esofageo, che si differenzia dalla più conosciuta pH-metria in quanto è in grado di evidenziare sia i reflussi acidi che quelli alcalini.

In Italia non sono numerosi i Centri ove questa indagine strumentale viene applicata.

Si tratta di un moderno e sofisticato sistema portatile ambulatoriale, che consente l'esplorazione funzionale diretta dell'esofago, esaminando la composizione e il movimento del bolo all'interno del lume esofageo.

Tale sistema portatile consente di memorizzare dati per oltre 24 ore (mediante uno specifico software e recorder) e consente, attraverso un pH-sensore posto nel catetere posizionato a 5 cm al di sopra del LES, di individuare i "reflussi non acidi", verificando la composizione del materiale refluito e consentendo di stabilire se il reflusso è di tipo liquido, solido, misto o gassoso. E' dunque particolarmente utile per i pazienti sottoposti a terapia antiacida o nei casi in cui dopo aver eseguito altri tipi di indagini la diagnosi sia ancora incerta o quando non si siano rilevate risposte cliniche significative al trattamento farmacologico.

Pertanto questa tecnica è destinata ad essere privilegiata sempre più spesso alla classica pH-metria in quanto utile non solo a porre diagnosi di RGE soprattutto nei casi dubbi, ma anche perché offre nuove possibilità di studio della fisiopatologia della malattia da reflusso gastroesofageo.

Il principio su cui si fonda è la differenza nella conducibilità della corrente alternata del contenuto intraluminale.

Il componente di base è il circuito di impedenza (resistenza alla corrente alternata).

La impedenzometria associata alla pH-metria è un passo avanti fondamentale nel riconoscimento dei reflussi non acidi in quanto:

- non dipende dalla presenza di bilirubina nel refluito (uno dei limiti di un'altra tecnica, il Bilitec, che infatti identifica solo il 30 per cento dei reflussi non acidi)

realmente presenti)

- non dipende dal tempo di svuotamento gastrico (una limitazione delle tecniche scintigrafiche)
- non richiede il decubito obbligato supino (una delle controindicazioni della tecnica manometrica).

4. SCOPO DELLO STUDIO

La MRGE è stata inclusa nei meccanismi fisiopatologici di molte patologie polmonari, fra cui in particolare l'asma bronchiale, la tosse cronica, la polmonite e la fibrosi polmonare idiopatica (65, 66, 67).

Per quanto riguarda studi presenti in letteratura e inerenti la presenza di reflusso gastro-esofageo in pazienti con interstiziopatia polmonare, ed in particolare portatori di fibrosi polmonare idiopatica, vanno ricordati:

- Pearson e Wilson, che hanno descritto la presenza di reflusso gastroesofageo ed ernia iatale nei pazienti con FIP (68).
- Mays e collaboratori, che suggeriscono che aspirazioni ripetute tracheo-bronchiali di secrezioni gastriche possono portare all'insorgenza della FIP (65).

I pazienti reclutati in questo studio e confrontati con un gruppo di 270 casi controllo, hanno presentato una maggior incidenza sia di ernia iatale che di RGE.

Questo studio ha dimostrato per la prima volta la maggior prevalenza di RGE nei pazienti con FIP, ma non è dimostrata una relazione causale fra le due patologie.

I dati sopra citati sono stati successivamente confermati da numerosi dati di letteratura ed in particolare da uno studio di Tobin, che ha confermato la relazione esistente fra RGE e FIP (69): gli autori di questo studio conclusero che i pazienti con FIP hanno un'alta prevalenza di RGE, rispetto sia ai normali controlli sani che ai pazienti con ILD e suggerirono che il reflusso acido può essere un fattore predisponente la patologia fibrotica polmonare.

Lo scopo di questo studio è valutare l'incidenza del reflusso gastroesofageo nei pazienti portatori di malattia parenchimale diffusa del polmone e indagare su una possibile correlazione tra la gravità delle due patologie e quindi sulla possibile esistenza di una relazione causale fra le due condizioni morbose.

5. MATERIALE E METODI

Lo studio è stato effettuato su 28 pazienti portatori di malattia parenchimale diffusa del polmone e reclutati in un arco di tempo di 36 mesi: di questi pazienti 18 erano portatori di fibrosi polmonare idiopatica (definiti FIP) e 10 di malattia parenchimale diffusa diversa dalla FIP (definiti non-FIP).

Dei pazienti portatori di malattia parenchimale diffusa diversa dalla FIP è risultato che: 1 era portatore di sclerodermia, 1 di artrite reumatoide, 1 di altra collagenopatia non altrimenti specificata, 1 di polmonite idiopatica non specifica (NSIP) e 2 di alveolite allergica estrinseca.

In particolare va sottolineato che:

- La diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica è stata posta sulla base dei criteri maggiori e minori stabiliti dall'International Consensus Statement del 2000 (7).
- I pazienti portatori di malattia del connettivo presentavano specifici markers immunologici ed un quadro clinico compatibile con tale patologia (70, 71).
- La diagnosi di alveolite allergica estrinseca si è basata sulla presenza di criteri maggiori e minori: la diagnosi è stata confermata se i pazienti presentavano tutti i criteri maggiori e almeno 4 dei criteri minori e se altre patologie con quadro clinico simile era stato escluso (72).
- La diagnosi di NSIP è stata confermata mediante biopsia polmonare chirurgica.

Infine è stata eseguita un'accurata anamnesi lavorativa, farmacologia, patologia recente e remota, per escludere

soprattutto nei pazienti portatori di FIP altre possibili cause di interstiziopatia polmonare.

Tutti i pazienti sono stati valutati mediante anamnesi, questionario inerente i sintomi respiratori e correlati a RGE, test di funzionalità respiratoria, Rx torace standard, TAC torace ad alta risoluzione (eseguita ad una distanza non superiore di 3 settimane da quando il paziente si era sottoposto a pH-metria e manometria esofagea).

Tutti i pazienti erano portatori di sintomi da RGE, di cui 9 lamentavano sintomi tipici e 13 sintomi atipici.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a pH-metria e 13 su 28 hanno portato a termine la manometria.

VALUTAZIONE RADIOLOGICA

Ogni paziente è stato sottoposto ad uno studio con Tomografia Computerizzata ad alta risoluzione (HRCT), in quanto tale metodica ha cambiato la valutazione diagnostica soprattutto nei pazienti portatori di FIP (73, 74).

L'HRCT viene eseguita senza somministrazione di mezzo di contrasto, in apnea inspiratoria e con paziente in decubito prono (al fine di evitare di ottenere immagini di aumentata densità legati al fenomeno gravitazionale) (75).

Sono state effettuate delle scansioni di 1 mm di spessore, con un intervallo di 10 mm tra le scansioni apice-base, utilizzando un filtro ad alta risoluzione spaziale e un campo di vista (FOV) il più piccolo possibile in modo che nel campo visivo fossero compresi entrambi i polmoni.

Per studiare il parenchima è stato utilizzato un livello di finestra di -600 Unità Hounsfield (UH) ed un'ampiezza di 1600 UH.

Delle immagini è stata fatta una valutazione quantitativa utilizzando uno score visivo ed uno automatico, determinando in entrambi i casi l'estensione della malattia espressa come percentuale del volume polmonare.

Lo studio automatico quantitativo delle DLDs è stato eseguito mediante TC spirale multistrato, utilizzando un apparecchio CE light Speed a quattro file di detettori.

L'immagine viene acquisita effettuando un'unica scansione in apnea inspiratoria, senza somministrazione di mezzo di contrasto, della durata di 20', con spessore di strato di 7.5 mm e identico intervallo di ricostruzione, con pitch 6 e algoritmo di ricostruzione di 180°.

Il processo di elaborazione si avvale di un software della TC e viene costruito un modello tridimensionale SSD (shaded surface display) per la segmentazione e il calcolo dei volumi polmonari.

I valori soglia impiegati sono:

- La soglia inferiore a -1024 HU
- La soglia superiore a -200 HU

L'eventuale segmentazione manuale consente l'eliminazione dal modello volumetrico la presenza di bolle gassose gastriche o intestinali.

I voxel che riconoscono l'estensione dell'interessamento fibrotico sono compresi nel range di densità tra -350 e -750 HU; dall'istogramma ottenuto si ricava:

- La capacità polmonare totale, che corrisponde al volume del modello tridimensionale
- La densità e la deviazione standard
- Il volume assoluto e la percentuale dell'interessamento fibrotico.

VALUTAZIONE FUNZIONALE RESPIRATORIA

Di ogni paziente sono stati valutati i seguenti indici funzionali: curva flusso/volume, volumi polmonari (*Capacità polmonare totale [TLC]*, *Capacità funzionale residua [FRC]*, *volume residuo [VR]*), capacità di diffusione del Monossido di carbonio [*DLCO*], pressione parziale dei gas presenti nel sangue arterioso e gradiente alveolo-capillare in O₂ (DA-a mmHg).

In particolare:

1. Curva flusso/volume

E' stata determinata utilizzando un pneumotacografo Jaeger Transfersreen II.

2. Volumi Polmonari

Sono stati determinati con la tecnica di diluizione dell'elio ed espressi come valore assoluto e come percentuale del valore predetto.

3. Capacità di diffusione del Monossido di Carbonio (DLCO)

E' stata valutata con il metodo del respiro singolo ed espressa come percentuale del valore teorico.

4. Emogasanali arteriosa

E' stata eseguita a riposo e in aria ambiente . Le pressioni parziali dei gas ematici sono state determinate con un gasanalizzatore Radiometer 520 ed espresse in mmHg.

5. Gradiente alveolo-capillare in Ossigeno

Si documenta mediante l'emogasanalisi arteriosa.

VALUTAZIONE FUNZIONALE DIGESTIVA

Dei 28 pazienti candidati alla pH-metria solo 13 sono riusciti a portare a termine la valutazione monometrica (a causa della scarsa compliance durante l'indagine da parte dei pazienti), che è risultata essere in tutti i casi nella norma, risultato quest'ultimo che non esclude la possibile presenza di alterazioni della pressione esercitata dallo SEI.

La durata dell'indagine, infatti, è stata limitata a soli 20 minuti e non estesa all'intero arco della giornata, per la mancata disponibilità delle apparecchiature necessarie a praticare un'indagine dinamica.

La pH-metria esofagea è stata effettuata secondo una metodologia standardizzata.

Lo studio è stato eseguito nei soggetti a digiuno, in assenza di terapia antisecretiva e procinetica da almeno 5 giorni.

Un elettrodo (M 1,5; MIC, Medical Instruments Corporation) è stato fatto passare attraverso la narice e posizionato 5 cm al di sopra della giunzione esofago-gastrica e connesso al registratore portatile.

La giunzione esofago gastrica è stata determinata mediante l'esecuzione della manometria esofagea, mentre nei pazienti in cui non si è potuto effettuare tale indagine essa è stata studiata tramite la fluoroscopia o definita come un aumento improvviso del valore di pH da 1.5-2.0 a 3.9-4.1.

Prima di ogni registrazione, l'elettrodo è stato testato nelle soluzioni tampone a pH 7.0 e 4.0.

A ogni soggetto è stato consegnato un diario su cui annotare gli orari dei pasti, del riposo notturno e degli eventuali sintomi riferiti durante la registrazione.

Il pasto consigliato durante l'esame è standardizzato, in

base al peso corporeo (<65 Kg, KCal 832; >65 Kg; KCal 940) ed esclude l'assunzione di bevande alcoliche, cibi acidi, bevande gassate e merende.

Inoltre durante lo studio è stato proibito il fumo di sigaretta.

I dati sono stati analizzati i risultati espressi come percentuale di tempo in cui il pH esofageo era sotto di 4 e confrontati con quelli di 73 soggetti sani (51% maschi, età 43.3 ± 10.4 anni).

I sintomi sono stati considerati correlati ad episodi di RGE se il pH scendeva al di sotto del valore di 4 nei due minuti precedenti l'evento.

6. RISULTATI

Tutti i pazienti reclutati nel nostro studio mostrano al quadro TAC un pattern reticolare con honeycombing (76).

Dei 28 pazienti arruolati ben 18 sono risultati essere portatori di fibrosi polmonare idiopatica (FIP) e 10 di altra interstiziopatia polmonare (non-FIP).

Dal nostro studio non emergono differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti per quanto riguarda il sesso di appartenenza, l'età, i dati funzionali respiratori e l'estensione della malattia alla TAC.

Le caratteristiche demografiche, i dati funzionali respiratori e le caratteristiche del quadro TAC di tutti i pazienti sono indicati nella tabella 11.

Alcuni pazienti sono ex-fumatori, ma nessuno ha fumato nei 6 mesi precedenti lo studio pH-metrico.

Inoltre nessun paziente ha assunto β -agonisti o agenti antifibrotici nel periodo in cui è stata eseguita l'indagine pH-metrica; 12 pazienti invece sono stati sottoposti a trattamento corticosteroidico nel periodo suddetto.

Dei 28 pazienti inclusi nello studio 13 sono stati sottoposti sia a manometria esofagea che a pH-metria delle 24 ore: le manometrie esofagee hanno documentato una normale peristalsi del corpo esofageo, con uno sfintere esofageo inferiore normotensivo (29 ± 2.5 mmHg).

Tutti i pazienti (n=28) hanno eseguito la pH-metria con la quale è stato documentato quanto segue:

- 19 pazienti (68%) (12/18 FIP e 7/10 non-FIP) hanno mostrato un'elevata esposizione acida dell'esofago distale rispetto ai valori di controllo;
- ben 13 pazienti con pH-metria patologica (68%) presentavano all'anamnesi sintomi tipici (10/12 FIP e 3/10 non-FIP);

- nei pazienti con pH-metria patologica il *symptom index* era pari al 50% per i sintomi tipici e al 65% per i sintomi atipici (es. tosse, cioè il 65% degli episodi di tosse sono correlati a reflusso acido);
- non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei due gruppi di pazienti per quanto riguarda l'esposizione acida dell'esofago distale nel tempo totale di registrazione e neanche nelle singole fasi di registrazione, ossia a digiuno, nella fase post-prandiale e di notte.

In questo studio è stata valutata l'eventuale presenza di una correlazione fra gli indici di funzionalità respiratoria e il reflusso gastro-esofageo, ma anche tra l'estensione della patologia polmonare alla TAC e il reflusso gastro-esofageo.

I pazienti portatori di RGE rispetto ai pazienti con pH-metria normale presentano una maggior compromissione degli scambi gassosi, documentata dalla maggior deflessione della PaO_2 e dalla più elevata differenza di pressione alveolo-arteriosa in Ossigeno ($\Delta PA-a$), e tale differenza è statisticamente significativa fra i due gruppi.

E' emerso innanzitutto che in tutti i pazienti portatori di pneumopatia interstiziale diffusa (n=28) esiste una correlazione statisticamente significativa tra la pressione parziale dell'Ossigeno nel sangue arterioso (PaO_2) e il tempo totale di esposizione acida dell'esofago distale:

$$\text{Pearson } r = -0.510, R^2 = 0.26 \text{ e } p < 0.03,$$

maggiore è l'esposizione acida dell'esofago distale nel tempo totale di registrazione pH-metrica e maggiore è la compromissione degli scambi gassosi (Figura 6).

Una simile correlazione è stata mantenuta anche considerando separatamente il gruppo di pazienti portatori di FIP ($r = -0.423$) e quello di pazienti portatori di non-FIP ($r = -0.590$).

In tutti i pazienti esiste anche una correlazione statisticamente significativa tra il gradiente di pressione alveolo-capillare

dell'Ossigeno (DA-a mmHg) e l'esposizione acida dell'esofago distale nel tempo totale di registrazione pH-metrica (Figura 7):

$$r=0.508, r^2=0.26 \text{ e } p<0.03.$$

Tale correlazione è più forte nei pazienti portatori di non-FIP ($r=0.475$), ma senza una differenza statisticamente significativa tra i due sottogruppi di pazienti.

Da questo studio emerge inoltre una correlazione tra l'estensione della fibrosi alla TAC e il tempo di esposizione acida dell'esofago in tutti i pazienti ($n=28$) ed in particolare l'estensione della malattia alla TAC correla in modo statisticamente significativo con il tempo totale di esposizione acida dell'esofago distale ($r= 0,582, r^2=0.338, p<0.007$) (Figura 8) e con l'esposizione acida nella posizione supina ($r= 0,602, r^2=0.363, p<0.03$) (Figura 9). Questa tendenza è confermata anche considerando separatamente i due sottogruppi di pazienti.

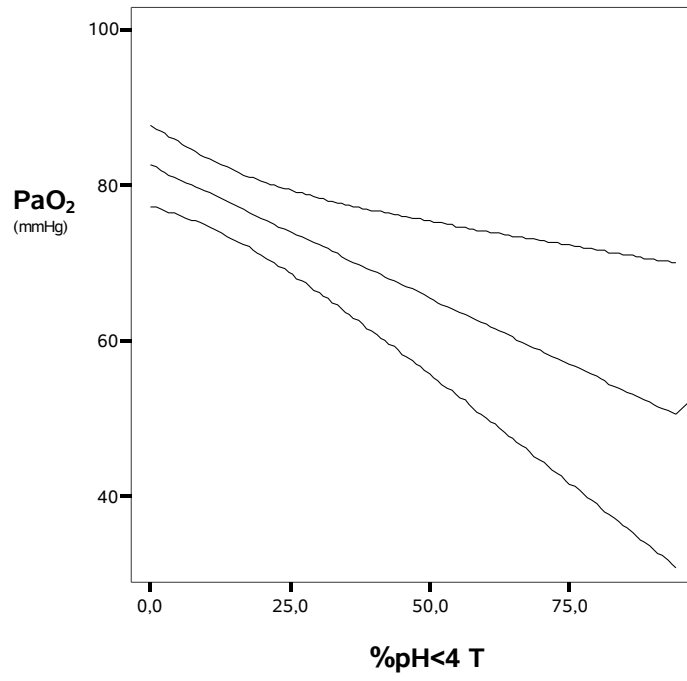


Figura 6.

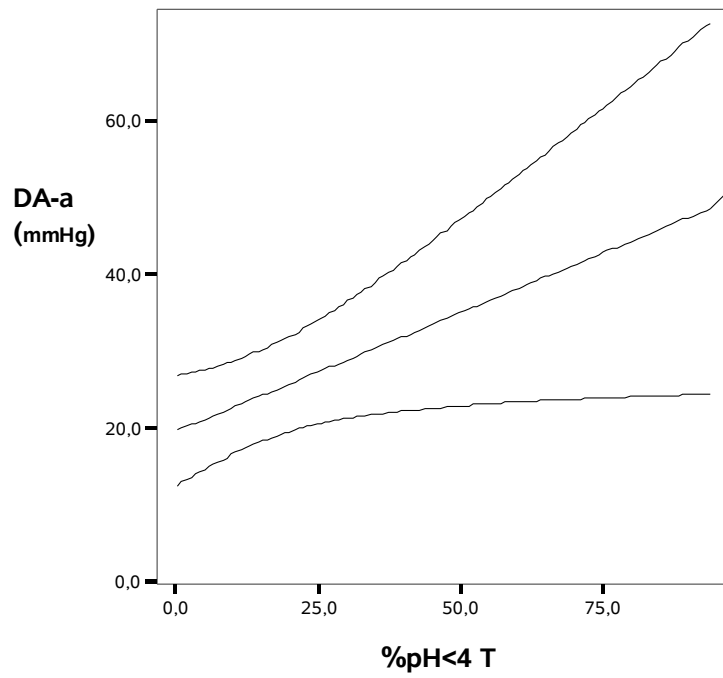


Figura 7.

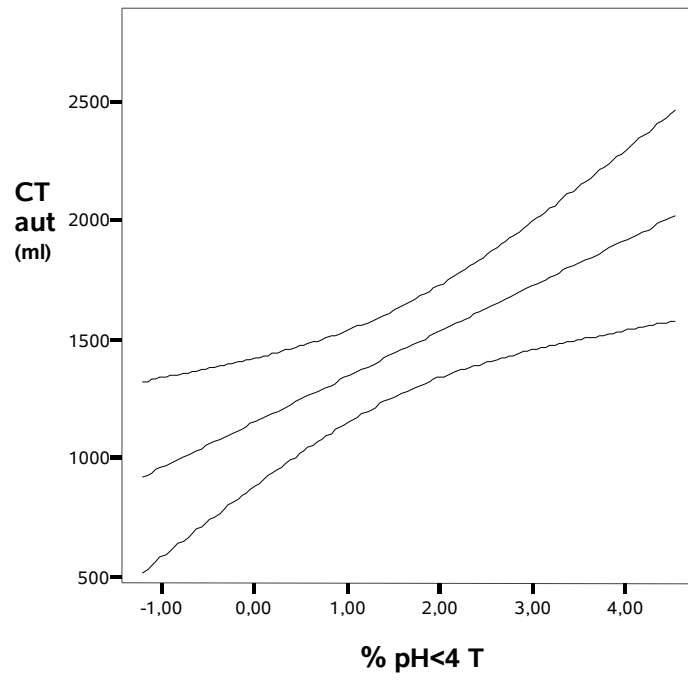


Figura 8.

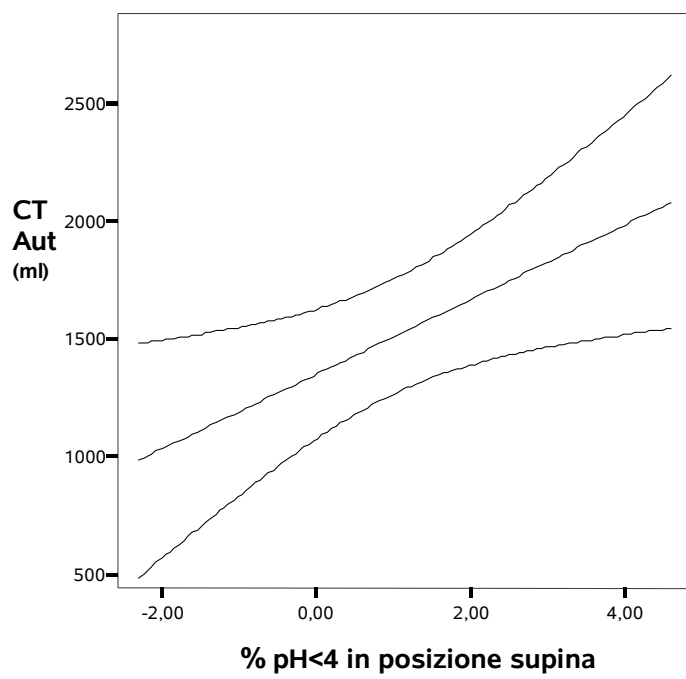


Figura 9.

	TUTTI I PAZIENTI (N=28)	SOTTOGRUPPI		Confronto inter-gruppo p
		DLDS	FIP	
N	28	18	10	
M/F (*)	15/13	10/8	5/5	NS
Età, anni	66	70	63	NS
BMI	28	29	26	NS
FVC %	85.84	85.18	78.3	NS
SVCpl %	88.37	92.42	82.7	NS
TLCpl %)	80.7	78.23	84.1	NS
RVpl, %	80	63	88	NS
DLCO (%)	51	52	44	NS
PaO ₂ (mmHg)	78	77	78.5	NS
DA-a (mmHg)	20	26.7	19.7	NS
HRCT aut, %	38	38	38	NS
HRCT vis, %	38	35	40	NS
HRCT fibrosi (ml)	1401	1402	1313	NS
IT (FEV1/FVC),	80	83	76	0.01
Terapia corticosteroidica (*)	12	7	5	NS

Tabella 11. -pl= pletismografia; FIP= fibrosi polmonare idiopatica; Non-FIP= fibrosi diversa da FIP; BMI= body mass index; DLCO: capacità di diffusione del monossido di carbonio corretta per i livelli di emoglobina; DA-a: gradiente di pressione alveolo-arterioso dell'Ossigeno; FVC= capacità vitale forzata; SVC: capacità vitale lenta; TLC= capacità polmonare totale; RV= volume residuo; CT aut= score automatico di estensione della malattia alla tomografia computerizzata; CT vis= score visivo automatico di estensione della malattia alla tomografia computerizzata; TI= indice di Tiffenau; FEV1= volume espiratorio forzato in un secondo; PaO₂= pressione parziale dell'Ossigeno nel sangue arterioso.

I valori sono stati espressi come mediane.

E' stato utilizzato il Mann Whitney U test o Fisher exact test (*).

NS= non statisticamente significativo.

7. DISCUSSIONE

E' stato a lungo ipotizzato un possibile ruolo patogenetico del reflusso gastroesofageo in numerose patologie polmonari (77), tra cui anche le interstiziopatie polmonari ed in particolare la fibrosi polmonare idiopatica (78).

Tuttavia non è stata mai dimostrata una relazione causale fra il reflusso gastroesofageo e la FIP.

Molti sono i dati in letteratura che sembrano suggerire un'elevata incidenza del RGE nei pazienti portatori di interstiziopatia polmonare, ma nessun studio fino a pochi anni fa, quando è stato pubblicato quello di Tobin, è stato svolto al fine di indagare su una possibile correlazione fra indici funzionali respiratori e RGE. I risultati ottenuti da Tobin sottolineano la maggior incidenza di RGE nei pazienti portatori di FIP rispetto ai pazienti portatori di altra interstiziopatia polmonare (69), ma non documentano l'esistenza di una correlazione fra parametri funzionali respiratori e il reflusso gastroesofageo (tra l'altro l'unico indice funzionale respiratorio considerato è il DLCO).

Il nostro studio conferma l'elevata prevalenza del reflusso gastroesofageo nei pazienti portatori di malattia parenchimale diffusa del polmone: più della metà dei pazienti portatori di DLDs lamentano sintomi tipici di RGE e più dei 2/3 di essi presentano un'anomala esposizione acida dell'esofago.

Questi risultati suggeriscono un possibile ruolo del reflusso gastroesofageo nello sviluppo o nella progressione della malattia polmonare.

L'aspetto tuttavia più interessante di questo studio è che esso è il primo studio i cui risultati sembrano suggerire una correlazione fra la gravità della pneumopatia e la gravità del reflusso gastroesofageo.

Infatti dal nostro studio emerge che esiste una correlazione statisticamente significativa fra gli indici funzionali respiratori e il tempo di esposizione acida dell'esofago distale.

In particolare i risultati mostrano che in tutti i pazienti maggiore è il tempo totale durante il quale il pH esofageo assume valori

inferiori a 4 e maggiore è la compromissione degli scambi gassosi, documentata dalla maggior deflessione della pressione parziale dell'Ossigeno nel sangue arterioso (PaO_2) e dalla più elevata differenza di pressione alveolo-arteriosa in Ossigeno ($\Delta\text{PA-a}$): è noto che l'ipoossimemia a riposo è correlata ad una peggior prognosi dell'interstiziopatia polmonare (37, 38).

L'esistenza di una correlazione fra la gravità del reflusso gastroesofageo e la gravità della pneumopatia, suggerita dai risultati fino ad ora esposti, è documentata anche dall'esistenza di una correlazione statisticamente significativa tra l'esposizione acida dell'esofago e l'estensione della pneumopatia interstiziale alla tomografia computerizzata.

In particolare in tutti i pazienti lo score automatico di estensione della malattia alla TC correla in modo statisticamente significativo sia con il tempo totale durante il quale il pH esofageo assume valori inferiori a 4 sia con la percentuale di tempo durante la quale il $\text{pH} < 4$ nella posizione supina.

Questi risultati rafforzano l'ipotesi di un possibile ruolo del reflusso gastroesofageo nello sviluppo o nella progressione della malattia polmonare.

Anche un recente studio prospettico sostiene tale ipotesi (79), ma non documenta l'esistenza di una correlazione fra indici funzionali respiratori e reflusso gastroesofageo.

Una possibile spiegazione della correlazione appena citata è che il reflusso gastroesofageo potrebbe essere una sequela delle modificazioni fisiologiche che sono associate ad una interstiziopatia polmonare allo stadio avanzato.

L'interstiziopatia polmonare and-stage potrebbe causare un incremento del reflusso gastroesofageo attraverso una variazione del gradiente di pressione esistente tra cavità addominale e cavità toracica, il quale esercita la propria influenza sia sul diaframma che sullo sfintere esofageo inferiore (80).

BIBLIOGRAFIA

1. Richard W. Tobin, Charles E. Pope I, Carlos A. Pellegrini, Mary J. Emond, Jim Sillery and Ganesh Raghu. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1804-1808.
2. Francis H.Y Green. Overview of pulmonary fibrosis. *Chest* 2002; 122 (Suppl)334-339.
3. du Bois RM, Turner-Warwich M. Diffuse parenchymal lung disease. In :Brewis RAL, Corrin B, Geddes DM, Gibson GJ eds. *Respiratory Medicine* 2nd, London, WB Saunders, 1995; pp. 1365-1375.
4. G. Raghu. "Interstitial lung diseases: a clinical overview and general approach", cap. 68 da Fishman's *Pulmonary diseases and disorders*, III Ed. 1998, McGraw-Hill.
5. RG Crystal, PB Bittermann. "Interstitial lung diseases of unknown causes" *N Engl J Med* 1984; 31:154-161.
6. Liebow A.A. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res* 1975; 8: 1-31
7. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 646-664.
8. Katzenstein A-L.A, Myers J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.
9. Schwarz MI, King TE Jr. *Interstitial lung disease*, 2nd ed, Mosby-Year Book Inc, Philadelphia, 1993.

10. Thurlbeck WM, Miller RR, Muller NL et al. Diffuse disease of the lung. A team approach, BC Decker, Philadelphia 1991.
11. American Thoracic Society/European Respiratory Society "International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias" Am J Respir Crit Care Med. Volume 165, Number 2, January 2002, 277-304.
12. Robbins. Patologia generale Volume 2, Capitolo 16. 5^a edizione.
13. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC et al. The epidemiology of interstitial lung disease Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:967-972.
14. Tisdale J, Collin S, Ordelova A and Webb C.R. Risk factors for the development of specific noncardiovascular adverse effects associated with amiodarone. J Clin Pulmonol.1995; 35:351-156.
15. Crystal R.G, et al. Interstitial lung diseases of unknown cause: disorders caused by chronic inflammation of the lower respiratory tract. N Engl J. 1985; 310: 154-235.
16. Reynolds H.Y. Lung Inflammation. Normal defense mechanism or a complication of some diseases. Ann Rev med 1987; 38: 295.
17. Scadding JG. Fibrosing alveolitis. Br J Med 1964; 2:686.
18. Fishman AP. UIP, DIP and all that. N Engl J Med 1978; 298:843-845.
19. Agostini C, Chilosi M, Trentini L, Zambello R e Semenzato G. Pulmonary immune cells in health and disease. Lymphocytes Eur Respi. J. 1993 ; 6 :1378.

20. Semenzato G, Bortolin M, Facco M, Sancetta R, Tassinari C and Agostini C. Lung lymphocytes. Origin, biological functions and laboratory techniques for their study in immune mediated pulmonary disorders. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996; 5:423.
21. Robbins. *Patologia generale* Volume 2, PAG. 905. 5^a edizione.
22. Hubbard R, Jhonston J, Coultas DB et al. Mortality rates from cryptogenic fibrosing alveolitis in seven countries. *Thorax* 1996; 51:711-716.
23. Centers for disease control and prevention. Work-related lung disease surveillance report. Cincinnati, OH: US Department of Health and Human services, National Institute for Occupational Safety and health, 1999; Publication No.2000-2105.
24. Kirk JM et al. Quantification of types I and III collagen in biopsy lung sample from patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Coll rel Res* 1984; 4:169-182.
25. Harrison NK, Cambrey AD, Myers AR et al. Insulinlike growth factors is partially responsible for fibroblast proliferation indeed by bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis. *Clin Sci* 1994; 86:141-148.
26. Broekelmann TJ, Limper AH, Colby TV and McDonald JA. Transforming growth factor β 1 is present at sites of extracellular matrix gene expression in human pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1991; 88:6642-6646.
27. McAnulty RG, Laurent GJ. Collagen syntesis and degradation in vivo. Evidence for rapid rates of collagen immoves with degradation of newly syntesied collagen in tissue of the adult rat. *Coll Rev Res* 1987; 7:93-104.
28. Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA et al. Familial

- idiopathic pulmonary fibrosis. Evidence of lung inflammation in unaffected family members. *N Engl J Med* 1986; 314:1343.
29. Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WOC, Laurent GJ. Adult cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax* 2000; 55:143.
 30. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, et al. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 479.
 31. Camus P. Drug-induced interstitial lung disease. In: *Interstitial lung disease*. 4th ed, King TE Jr, Schwarz MI (Eds), B.C. Decker, Hamilton, ON, Canada. 2003, pag. 485.
 32. Augusti C, Xaubet A, Augusti AGN, Ramirez J, Rodriguez Roisin R. Clinical and functional assessment of patient with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a 3 year follow-up. *Eur Respir J* 1994; 7:643-650.
 33. Thorax DPLD Committee. Diagnosis and assessment of diffuse parenchymal lung disease: part 1. *Thorax* 1999; 54 (suppl): S1-S15.
 34. RM du Bois. Management of idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic indicators. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 6:547-551.
 35. Glaspole I, Contron M, RM du Bois. Caratteristiche cliniche delle malattie parenchimali diffuse del polmone. *Eur Resp Monograph Vol 6, Mon 3*, 2002.
 36. Hansen JE, Wasserman K. Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1996; 109: 1566-1576.
 37. Vanderstappen M, Mornex JF, lahneche B, Chauvot P,

- Bouvier JF, WiesendanRGE T, Pages J, Webert P, Cordier JF, Brune J. Gallium 67 scanning in the staging of cryptogenetic fibrosing alveolitis and hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 1988 ; 1 : 517-522.
38. Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hange AJ, Keogh BA. Interstitial lung disease of unknown cause. *N Engl J Med* 1984; 19: 154-166.
 39. Stark P. „Evaluation of diffuse lung disease by plain chest radiography“. Up to Date 2001.
 40. Padley SPG, Alder B, Muller NL. “High resolution computed tomography of the chest: current indications. *J Thorac Imaging*. 1993; 8:189-199.
 41. Muller NL, Miller RR. State of the art: Computed tomography of chronic infiltrative lung disease. Part one. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1206.
 42. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989; 171: 111.
 43. Epler GR et al. Normal chest roentgeograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *NEJM* 1978; 298: 934.
 44. Muller NL, Miller RR, Webb WR et al. Fibrosing alveolitis: CT-pathologic correlation. *Radiology* 1986; 160: 585-588.
 45. Wells AU; Hansell DM, Rubens MB et al. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Resp Dis* 1993; 148: 1076-1082.
 46. Lee JS, Im J-G, Ahn JM. Fibrosing alveolitis: prognostic implication of ground glass attenuation at high resolution

CT. Radiology 1992; 184: 209-214.

47. Padley SPG, Hansell DM, Flower CDR et al. Comparative accuracy of high-resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse lung disease. Clin Radiol 199; 44: 222.
48. Muller NI: Clinical value of high-resolution CT in chronic lung disease. Am J Roentgenol 1991; 157: 1163.
49. ATS Monography. New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis. 2000.
50. Gee JB, Fick RB. Bronchoalveolar lavage. Thorax 1980; 35:1-8.
51. Susskind H. Tc 99m-DTPA aerosol to measure alveolar-capillary membrane permeability. J Nucl Med 1994; 35: 207-209.
52. Heshiki A, Schatz SL, McKusick KA. Gallium 67 citrate scanning in patients with pulmonary sarcoidosis. Am J Roentgenol Radium the Nucl Med 1974; 122:744-749.

53. Siemsen JK, SaRGent EN, Grebe SF, Winsor DW, Wentz D, Jacobsen G. Pulmonary concentration of 67 Ga in pneumoconiosis. Am J Roentgenol Radium the Nucl Med 1974; 120:815-820.

REFERENCES

- Augusti C, Xaubet A, Augusti A.G.N, Ramirez J, Rodriguez Roisin R. Clinical and functional assessment of patient with idiopathic pulmonary fibrosis: results of a 3 year follow up. Eur Resp J 1994; 7: 643-650.
- Carrington C.B, Gaensler E.A, Couty R.E, Fitzgerald M.X, Gupta R.G. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. N Eng J Med 1978; 298: 801-809.
- Schwartz D.A, Van Rousseeuw D.S, Helmers R.A, Dayton C.S, Burneister L.F, Hunninghake G.W. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Resp Crit Care Med 1994; 149: 444-449.
- Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Resp Crit Care Med 1998; 158: 1804-1808.
- Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG et al. Temporal associations between coughing or wheezing and acid reflux in asthmatics. Gut 2001; 49: 767-772.
- Harding SM. Gastroesophageal reflux, asthma and mechanism of interaction. Am J Med 2001; 111 (Suppl): 8S-12S.

56. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA et al. Utility of lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Care Med* 2001; 164: 193-196.
57. Thorax DPLD Committee. Treatment of diffuse parenchymal lung disease: part 2. *Thorax* 1999; 54 (suppl): S15-S30.
58. King Te. Bronchoscopy in interstitial lung disease. In: *Textbook of bronchoscopy*, Feinsilver, SH, Fein, AM (Eds), Williams Wilkins, Baltimore, 1995, p.185.
59. Gee JB, Fick RB. Bronchoalveolar lavage. *Thorax* 1980; 35:1-8.
60. Drent M, Nierop van MAMF, RGERisten FA, Wouters EFM, Mulder PGH. Computer program using BALF analysis results as diagnostic tool in interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:736-741.
61. Ward K, O'Conner C, Odlum C, FitzRGEald XM. Prognostic value of bronchoalveolar lavage in sarcoidosis: the critical influence of disease presentation. *Thorax* 1989; 44: 6-12.
62. AA.VV. Progetto GERD. *Meldiformat* 1997; 7 (suppl); 1-36. Studio osservazionale italiano sulla malattia da GERD svolto da medici di Medicina Generale nel 1997.
63. R. W. Dal Negro, C. Pomari. *Asma bronchiale e reflusso gastroesofageo. Monografia AIPO. 2002.*
64. Klinkenberg-Knol E, Castell DO. Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. In: Castell DO ed. *The esophagus*. Boston: Little Brown, 1993; 441-448.
65. Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest* 2001; 119: 1043-1048.

66. Ing AJ. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001; 111 (Suppl): 41S-44S.
67. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158: 1804-1808.
68. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG et al. Temporal associations between coughing or wheezing and acid reflux in asthmatics. *Gut* 2001; 49: 767-772.
69. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158: 1804-1808.
70. Kallenberg C.G. Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease and other fibrosing conditions. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1995; 7: 568-573.
71. Tan E.M, A.S Choen, J.F Fries, A.T Masi, D.J McShane, N.F Rothfield, J.G Schaller, N. tidal and R.J Winchester. The revised criteria for the classification of systemic lupus erymatosus. *Arthritis Rheum*, 1982; 25: 1271-1277.
72. A.P Fishman and All. *Pulmonary diseases and disorders*. Third edition. Mc Graw Hill 1997.
73. Orens J.B, E.A Kazerooni, F.J Martinez, J.L. Curtis, B.H. Gross, A. Flint, and J.P Lynch III. The sensitività of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy: a prospective study. *Chest* 1995, 108: 109-115.
74. Wells A.U, D.M Hansell, M.B Rubens, P. Cullinan, C.M Black and R.M du Bois. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in

- fibrosing alveolitis. *Am. Rev. respir. Dis.* 1993, 148: 1076-1082.
75. Mc Guinness G. High resolution computed tomography. Technique and pitfalls. *Semin. Roentgenol.* 2002; 37: 516.
76. Lock G, Straub RH, Zeuner M, Antoniou E, Holstege A, Scholmerich J, Lang B. Association of autonomic nervous dysfunction and esophageal dysmotility in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1998;25:1330-5.
77. Simpson WG. Gastroesophageal reflux and asthma: diagnosis and management. *Arch. Intern. Med.* 1995;155:798-803.
78. Raghu G. The role of gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med.* 2003;115 Suppl 3A:60S-64S.
79. G. Raghu, T.D. Freudenberger, S. yang, J.R. Curtis, C. spada, J. hayes, J.K. Sillery, C.E Pope II and C.A Pellegrini. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 136-142.
80. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL . Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996;109:316-322.