

# Associazione tra fibrosi polmonare idiopatica ed enfisema nei fumatori

## Combined idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema in smokers

Francesco Romano, Marisa Ines Scarlato, Luigi Leonetti, Pierangela De Donato

### Riassunto

**Obiettivo:** Descrivere i risultati clinici e funzionali recentemente riportati nella letteratura medica per i pazienti con diagnosi combinata di enfisema che interessa i lobi superiori e di fibrosi polmonare idiopatica (IPF) che coinvolge i lobi inferiori.

**Caso clinico:** Vengono descritti i risultati clinici di un paziente forte fumatore con enfisema e IPF che è stato sottoposto a tomografia assiale computerizzata ad alta risoluzione del torace e a studio della funzione respiratoria. I valori di FEV1 e FEV1/FVC sono risultati rispettivamente pari a 104.6% e 81.6%. I volumi polmonari erano normali. Non era presente restrizione polmonare né iperinflazione. La capacità di diffusione del CO era gravemente ridotta (25.2% del predetto). È stato eseguito il test del cammino dei 6 minuti: la distanza coperta è stata di 230 m (41%), e il paziente ha presentato desaturazione  $\geq 25\%$ . I reperti ecocardiografici sono stati suggestivi di ipertensione polmonare severa (pressione arteriosa polmonare sistolica 65 mmHg).

**Conclusioni:** La presenza concomitante di enfisema e IPF provoca cambiamenti caratteristici nei test di funzionalità polmonare. Il reperto più significativo è una discrepanza tra la capacità di diffusione e i risultati della spirometria. Sebbene la concomitanza di enfisema e IPF sia un reperto occasionale, l'evidenza suggerisce che il fumo può causare entrambe le malattie nello stesso paziente.

**Parole chiave:** enfisema polmonare, fibrosi polmonare, malattia polmonare interstiziale, ipertensione polmonare, fumo di tabacco.

### Introduzione

Il fumo è una delle principali cause di morbilità e morte prematura. In Italia, si stima che ci siano oltre 80.000 morti ogni anno per malattie fumo-correlate [1]. Tra gli effetti più comuni del fumo vi sono la malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO) e il carcinoma broncogeno. Nel 1990, la BPCO era la sesta principale causa di morte nel mondo e, nonostante gli interventi di sanità pubblica, questa patologia potrebbe diventare la terza causa di morte entro il 2020 [2, 3]. Anche alcune malattie polmonari interstiziali, come la bronchiolite

### Abstract

**Objective:** To describe the clinical and functional findings recently reported in the medical literature for smoking patients diagnosed with emphysema involving the upper lobes and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) involving the lower lobes.

**Clinical case:** We describe the clinical findings in a heavy smoker patient with emphysema and IPF who underwent high-resolution computed tomography of the lung and pulmonary function tests. The values of forced expiratory volume in one second (FEV1) and FEV1/FVC were 104.6% and 81.6% respectively. Lung volumes were normal. There was neither restriction nor hyperinflation. The diffusing capacity was severely reduced (25.2% of predicted). The six-minute walking test was performed: the covered distance was 230 m (41%) and the patient presented desaturation  $\geq 25\%$ . Echocardiographic findings were suggestive of severe pulmonary hypertension (systolic pulmonary artery pressure 65 mmHg).

**Conclusions:** The concomitant presence of emphysema and IPF causes characteristic changes on pulmonary function tests. The most significant finding is a discrepancy between diffusing capacity and spirometry results. Although the concomitance of emphysema and IPF can be an incidental finding, evidence suggests that smoking induces both diseases in the same patient.

**Keywords:** pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis; interstitial lung diseases, pulmonary hypertension, tobacco smoking.

respiratoria associata a malattia polmonare interstiziale (RBILD), la polmonite interstiziale desquamativa (DIP) e l'istiocitosi a cellule di Langerhans del polmone (LCPH), sono state associate al fumo [4, 5]. Il ruolo del tabagismo in queste malattie è suggerito dal miglioramento clinico e radiologico che può verificarsi dopo la cessazione del fumo, nonché dalla presenza di combinazioni di queste malattie nello stesso paziente [5, 6]. Il fumo sembra essere un fattore di rischio anche per lo sviluppo di fibrosi polmonare idiopatica (IPF). La prevalenza del consumo di tabacco in corso di IPF varia dal 41% all' 83%, a se-

Francesco Romano (francoromanocs@libero.it)  
U.O. di Pneumologia Oncologica,  
Ospedale "Mariano Santo" - Azienda Ospedaliera di Cosenza

Marisa Ines Scarlato, Luigi Leonetti, Pierangela De Donato  
U.O. di Radiologia,  
Ospedale "Mariano Santo" - Azienda Ospedaliera di Cosenza

conda della definizione del caso utilizzata negli studi [6, 7]. In uno studio caso-controllo, comunque, il fumo è stato identificato come fattore di rischio potenziale di IPF (OR = 1.6) [8]. Negli ultimi anni sono stati descritti alcuni casi di enfisema nei lobi superiori associato a fibrosi alle basi polmonari. Questi pazienti presentano normali valori spirometrici o ostruzione delle vie aeree di grado lieve con volumi polmonari relativamente conservati, ma accusano una grave riduzione della capacità di diffusione polmonare del monossido di carbonio (DLCO) cui si possono aggiungere grave ipossiemia e ipertensione polmonare (PH) negli stadi più avanzati della malattia [9]. In questo articolo, viene descritto un caso clinico di questa forma combinata di fibrosi polmonare ed enfisema in fumatore.

### Caso clinico

Un paziente di 65 anni, insegnante in pensione ed ex-fumatore (60 pack-years, avendo smesso di fumare otto anni prima) si è ricoverato per dispnea da sforzo. La dispnea era stata notata cinque anni prima, ma era aumentata significativamente negli ultimi sei mesi prima del ricovero. Inoltre lamentava tosse produttiva ed ipertensione arteriosa da almeno dieci anni.

La madre e 2 fratelli erano portatori di enfisema polmonare. All'esame obiettivo il paziente si presentava longilineo e magro, con dita a bacchetta di tamburo, cianosi del letto ungueale e dei lobi auricolari; il torace era ipomobile e l'auscultazione dei campi polmonari rivelava fini crepitii basali bilaterali con murmure vescicolare nettamente ridotto ai quadranti superiori.

L'emogasanalisi all'ingresso evidenziava una notevole ipossiemia (pO<sub>2</sub> 40,1 mmHg) con ipocapnia (pCO<sub>2</sub> 29,6 mmHg), desaturazione di O<sub>2</sub> (75%) e alcalosi respiratoria (pH 7,465), valori che venivano corretti con alti flussi di O<sub>2</sub>.

I test di funzionalità polmonare rivelavano FEV<sub>1</sub>/FVC 81,71%, FEV<sub>1</sub> 3,38 l (104,6% del valore predetto), FVC 4,14 l (99,4% del valore predetto) con test di reversibilità bronchiale negativo (FEV<sub>1</sub> aumentato del 6%).

Era presente, al contrario, una grave riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (2,36 mmol / min / kPa - 25,2% del valore predetto).

Una radiografia del torace metteva in evidenza un marcato e diffuso rinforzo del disegno polmonare di tipo reticolonodulare come da interstiziopatia, prevalente nei campi polmonari medio-basali (Fig. 1). La to-

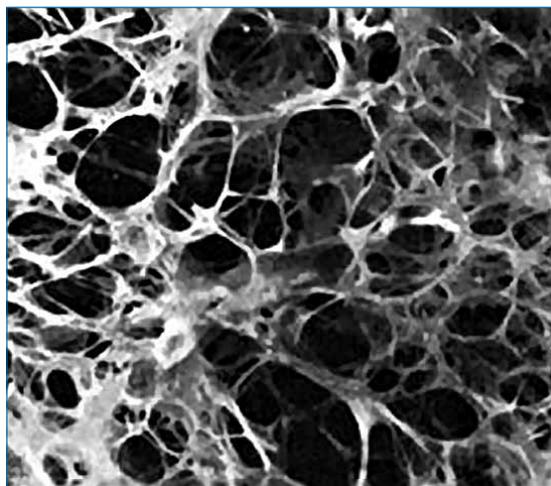


Immagine di enfisema polmonare.

mografia computerizzata ad alta definizione del torace mostrava un sovvertimento della struttura polmonare da diffuso e irregolare ispessimento dell'interstizio con micronodulia a distribuzione parasettale, parabronchiale e subpleurica ed interposte bronchiectasie da trazione (Fig. 2).

Nelle zone superiori dei polmoni, si osservavano grossolane lacune aeree come da enfisema bolloso (Fig. 3). È stato eseguito il test del cammino dei 6 minuti e la distanza coperta dal paziente

è stata di 230 m (41% del teorico), con una desaturazione durante il test  $\geq 25\%$ . Un esame ecocardiografico confermava una grave ipertensione polmonare (PAPs 65 mm Hg). Per la severa tendenza alla desaturazione di O<sub>2</sub> non è stata eseguita alcuna procedura endoscopica. Gli esami ematochimici evidenziavano aumento degli indici di infiammazione (VES 10 e PCR 36,2 mg/L), dell' $\alpha$ -1 antitripsina (372 mg/dL) e del CEA sierico (7,68 ng/mL), mentre pANCA e cANCA non erano presenti così come il fattore reumatoide (RF).

All'esame citologico dell'espettorato non sono state osservate cellule carcinomatose, così come negativo è risultato l'esame batteriologico dello sputo.

Sulla base della presentazione clinica e radiologica e dei risultati dei test funzionali respiratori è stata pertanto posta la diagnosi di fibrosi polmonare combinata ad enfisema (CPFE) in ex forte fumatore.

Il paziente è stato avviato ad un trattamento con steroidi, Ca-antagonisti (oltre alla terapia antipertensiva già praticata con ACE-inibitori), mucolitici, O<sub>2</sub> ad alto flusso, ed è stato seguito ambulatoriamente con valutazioni clinico-funzionali ogni 3 mesi. È deceduto per grave insufficienza cardio-respiratoria ad un anno dalla diagnosi.

### Discussione

In questo studio, sono stati riportati la clinica e i risultati funzionali di un paziente fumatore che ha presentato, contemporaneamente, enfisema ai lobi polmonari superiori e fibrosi nei lobi inferiori [10,11,12], con conseguente disventilazione mista ai test di funzionalità respiratoria. Nella concomitanza tra queste due malattie, il FEV<sub>1</sub> e il rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC possono essere normali o coerenti con un quadro di ostruzione o di restrizione lieve, con volumi polmonari relativamente conservati e una significativa diminuzione della DLCO [13,14,15]. In tali pazienti, variazioni del pH e ipossiemia possono manifestarsi a riposo o sotto sforzo [16,17].

L'iperinflazione e l'elevata compliance nelle aree enfisematose compensano le perdite di volume dovute alla fibrosi, con conseguente reperto di normalità o leggera alterazione dei volumi polmonari. Nell'enfisema a causa della distruzione progressiva delle strutture alveolari, la DLCO è ridotta. Nella IPF, la diminuzione della DLCO si verifica a causa di una riduzione del volume capillare polmonare e delle conseguenti anomalie nel rapporto ventilazione-perfusione [18].

Pertanto, la combinazione di enfisema e IPF potrebbe avere un effetto additivo o sinergico sulla DLCO, riducendola fino al punto da determinare ipossiemia. Nei pazienti affetti da IPF, l'enfisema, anche quello limitato nella sua estensione (in media, 14% del volume polmonare totale in un campione di 21 pazienti), è stato associato con il peggioramento dei risultati dei test di funzionalità polmonare [19]. Recentemente, uno studio retrospettivo ha valutato le caratteristiche dei pazienti che presentavano DLCO ridotta come unica alterazione della funzione polmonare nei test di funzionalità respiratoria. La diagnosi più frequente in questi casi è stata la combinazione di enfisema e IPF [20]. I casi descritti in questo studio sono simili a quelli riportati negli studi precedenti [9, 19, 21, 22]. Il nostro paziente ha presentato risultati spirometrici caratterizzati da ostruzione lieve con volumi polmonari normali e DLCO ridotta, con grave desaturazione di O<sub>2</sub> durante il test del cammino (6MWT). In uno studio [21], le caratteristiche dei 21 pazienti con IPF e volumi polmonari conservati (definiti come FVC > 80%) sono state confrontate con quelle di 27 pazienti con IPF e restrizione polmonare.

Nel gruppo di pazienti che presentavano volumi conservati, c'è stata una maggiore proporzione di maschi, di fumatori e di individui con diagnosi di enfisema rispetto al gruppo di pazienti che presentavano restrizione polmonare.

Tuttavia, la tomografia computerizzata ha documentato la presenza concomitante di enfisema in solo 9

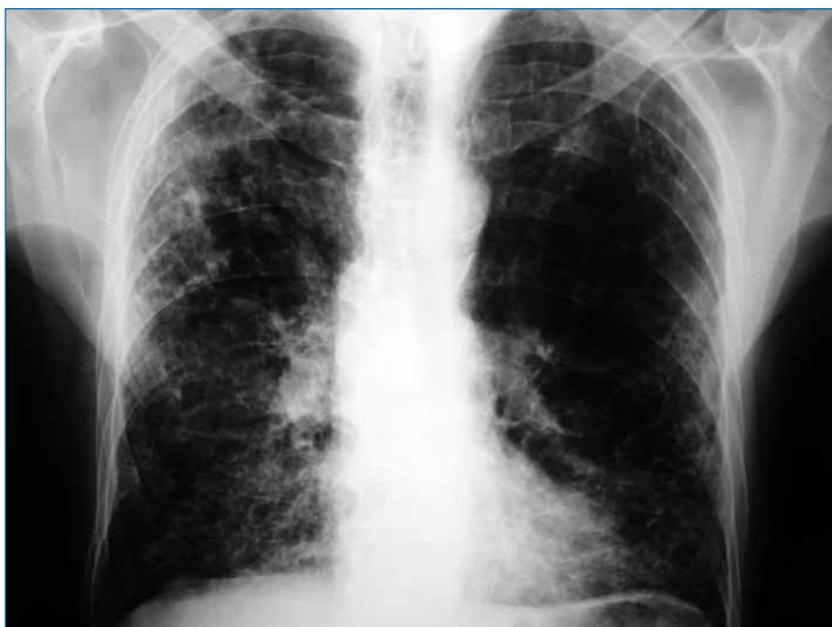


Fig. 1 – Rx del torace : Marcato e diffuso rinforzo del disegno polmonare di tipo reticolonodulare come da interstiziopatia, prevalente nei campi polmonari medio-basali.

dei 21 pazienti. Il paziente valutato nel nostro studio ha presentato una HRCT del torace coerente con IPF ed enfisema. In uno studio multicentrico retrospettivo, sono stati valutati 61 pazienti con diagnosi di enfisema e concomitante IPF. Tutti erano fumatori e presentavano dispnea da sforzo. I volumi polmonari sono risultati normali nel 75% dei casi. La prevalenza di ipertensione polmonare è stata del 47% al momento della diagnosi e del 55% durante il follow-up. I pazienti sono stati monitorati per  $2,1 \pm 2,8$  anni dopo la diagnosi.



Fig. 2 – HRCT del torace: Sovvertimento della struttura polmonare da diffuso e irregolare ispessimento dell'interstizio con micronodulia a distribuzione parasettale, parabrionchiiale e subpleurica ed interposte bronchiectasie da trazione.

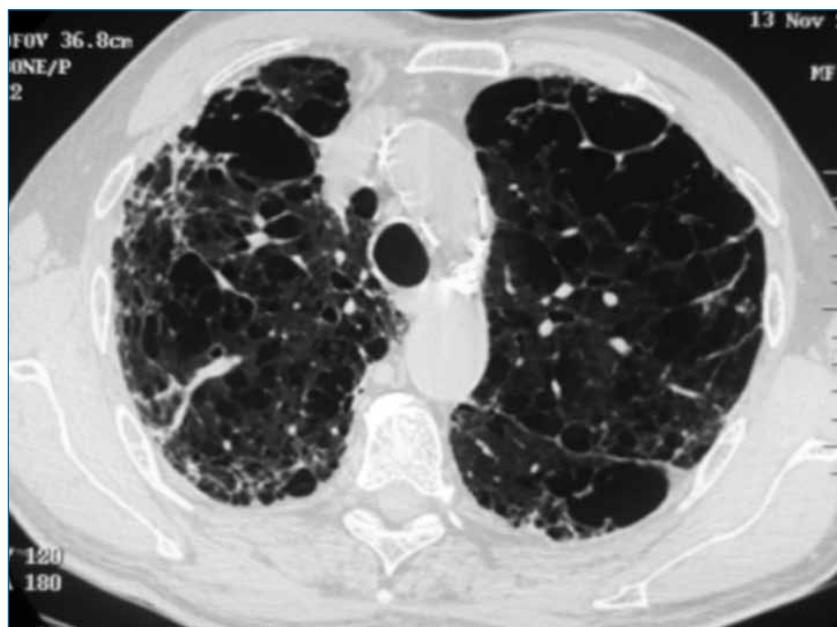


Fig. 3 – HRCT del torace: Grossolane lacune aeree come da enfisema bolloso di entrambi i lobi superiori.

La presenza di PH al momento della diagnosi è stata identificata come un importante fattore prognostico negativo [22]. Nel nostro caso, il paziente, sottoposto ad ecocardiogramma, ha presentato al momento della diagnosi una grave forma di PH.

Egli, inoltre, era un forte fumatore. Il fumo è responsabile della maggior parte dei casi di enfisema polmonare [18] e potrebbe essere un fattore di rischio

indipendente di IPF [8]. Il fumo attivo in pazienti affetti da IPF è stato dimostrato essere associato a valori superiori di volume residuo e capacità funzionale residua, nonché a una maggiore riduzione della DLCO [23]. Sebbene il meccanismo coinvolto nella combinazione di enfisema e IPF resti sconosciuto, molti studi suggeriscono che il fumo può essere il fattore eziologico comune. L'uso del tabacco aumenta il rilascio del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) nei polmoni. In un modello animale, è stato dimostrato che la sovraespressione di TNF- $\alpha$  può determinare caratteristiche patologiche coerenti con la combinazione enfisema - IPF [24].

I risultati di un altro studio suggeriscono che lo stesso percorso patogenetico è associato con la genesi di queste due malattie [25]. Nel nostro studio, il paziente presentava ippocratismo digitale. È noto che questo reperto è indipendente dall'enfisema.

L'ippocratismo digitale che compare in età adulta, soprattutto in un fumatore, è indicativa di cancro del polmone.

Tuttavia, le bronchiectasie o una sindrome postinfettiva associata a malattia interstiziale, come ad esempio nel caso del nostro paziente, sono le cause che dovrebbero essere considerate nella diagnosi differenziale del clubbing in un paziente con BPCO. Comunque, gli studi su questa patologia hanno dei limiti che devono essere considerati.

La limitazione principale è rappresentata dal fatto che i casi sono molto spesso identificati retrospettivamente tra i pazienti trattati negli ambulatori specializzati in malattie polmonari interstiziali e BPCO.

Gli studi retrospettivi possono presentare dei bias in termini di selezione (casi persi al follow-up), così come di misura (dati ottenuti da cartelle cliniche). Alcuni risultati tomografici, come ad esempio le opacità reticolari e le bronchiectasie da trazione, sono stati riportati con un tasso inferiore rispetto alle frequenze attese.

Dato che le alterazioni sono state descritte utilizzando i referti tomografici riportati sulle cartelle cliniche dei pazienti, è possibile che esse non riflettano la presenza reale di certi reperti.

Un altro aspetto che deve essere considerato è che, negli studi descritti, pochi pazienti sono stati sottoposti a biopsia chirurgica del polmone per confermare la diagnosi. Il nostro caso era tomograficamente tipico e la biopsia chirurgica avrebbe fornito pochi benefici. Inoltre, si deve ricordare che questa procedura comporta un rischio significativo. Nel più ampio studio di pazienti con enfisema e IPF riportato in letteratura [22], solo 8 dei 61 pazienti sono stati valutati con una biopsia chirurgica. In altre casistiche [9, 19, 21], nessuno dei pazienti è stato sottoposto a tale procedura.

## Conclusione

La presenza concomitante di enfisema e IPF dovrebbe essere riconosciuta come una entità con caratteristiche

proprie, o un particolare fenotipo di BPCO, in cui c'è una discrepanza tra i risultati spirometrici e la DLCO. Gli effetti opposti che queste malattie hanno sul ritorno elastico, che porta alla conservazione dei flussi e dei volumi polmonari, stanno alla base del fatto che questa associazione possa passare inosservata.

Tuttavia, la significativa diminuzione della DLCO, l'ipertensione polmonare moderata-grave, e l'ipossipemia da sforzo hanno dimostrato la gravità di questa combinazione.

Sebbene la concomitanza di enfisema e di IPF possa essere un reperto occasionale, l'evidenza suggerisce che il fumo induce entrambe le malattie nello stesso paziente. ■

*Disclosure: gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi che possa riguardare il caso clinico descritto nel presente lavoro.*

## BIBLIOGRAFIA

- Ministero della Salute. Attività per la Prevenzione del Tabagismo. Rapporto anno 2011. 10 Gennaio 2012.
- Calverley PM, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2003;362(9389):1053-61.
- Raherson C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 114, 213-221
- Selman M. The spectrum of smoking-related interstitial lung disorders: the never-ending story of smoke and disease. *Chest*. 2003;124(4):1185-7.
- Vassallo R, Jensen EA, Colby TV, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamate interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations. *Chest*. 2003;124(4):1199-205.
- Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J*. 2001;17(1):122-32.
- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):646-64.
- Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):242-8.
- Grubstein A, Bendayan D, Schactman I, Cohen M, Shitrit D, Kramer MR. Concomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers: report of eight cases and review of the literature. *Respir Med*. 2005;99(8):948-54.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304.
- Müller NL, Fraser RS, Colman NC, Paré PD. Radiologic signs of chest disease. In: Radiologic diagnosis of diseases of the chest. Philadelphia, Pa: Saunders, 2001; 443-510.
- Müller NL, Fraser RS, Colman NC, Paré PD, Fraser RS, Colman NC, Paré PD, editors. Radiologic diagnosis of diseases of the chest. Philadelphia, Pa: Saunders, 2001; 443-510.
- M.R. Miller, R. Crapo, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi and J. Wanger. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 153-161
- J. Wanger, J.L. Clausen, A. Coates, O.F. Pedersen, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, R. Crapo, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, D. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, M.R. Miller, D. Navajas, R. Pellegrino and G. Viegi. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511-522
- Brazzale DJ, Upward AL, Pretto JJ. Effects of changing reference values and definition of the normal range on interpretation of spirometry. *Respirology*. 2010 Oct;15(7):1098-103
- Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, Sundaram B, Han MK, Gross BH, Kazerooni EA, Chughtai AR, Lagstein A, Myers JL, Murray S, Toews GB, Martinez FJ, Flaherty KR. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J*. 2011 Jul;38(1):176-83.
- Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988;93(3):580-6.
- Shapiro SD, Snider GL, Rennard SI. Chronic bronchitis and emphysema. In: Murray JF, Nadel JA, editors. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. Philadelphia: Saunders, 2005. p 1115-68.
- Mura M, Zompatori M, Pacilli AM, Fasano L, Schiavina M, Fabbri M. The presence of emphysema further impairs physiologic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care*. 2006;51(3):257-65.
- Aduen JF, Zisman DA, Mobin SI, Venegas C, Alvarez F, Biewend M, et al. Retrospective study of pulmonary function tests in patients presenting with isolated reduction in single breath diffusion capacity: implications for the diagnosis of combined obstructive and restrictive lung disease. *Mayo ClinProc*. 2007;82(1):48-54.
- Doherty MJ, Pearson MG, O'Grady EA, Pellegrini V, Calverley PM. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax*. 1997;52(11):998-1002.
- Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26(4):586-93.
- Schwartz DA, Merchant RK, Helmers RA, Gilbert SR, Dayton CS, Hunninghake GW. The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(3 Pt 1):504-6.
- Lundblad LK, Thompson-Figueroa J, Leclair T, Sullivan MJ, Poynter ME, Irvin CG, et al. Tumor necrosis factor alpha overexpression in lung disease: a single cause behind a complex phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(12):1363-70.
- Gauldie J, Kolb M, Ask K, Martin G, Bonniaud P, Warburton D. Smad3 signaling involved in pulmonary fibrosis and emphysema. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(8):696-702.