



**XXI CONGRESSO
NAZIONALE SITAB
SOCIETÀ ITALIANA DI
TABACCOLOGIA**

PISA

**27-28
NOVEMBRE
2025**



**Tabacco: conoscere il
passato, capire il presente,
migliorare il futuro**

**M.A.C.C. - MEETING ART
CRAFT CENTRE - PISA**

Interstiziopatie polmonari fumo-correlate e fibrosi polmonari progressive

Francesco Pistelli

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica,
Molecolare e dell'Area Critica,
Università di Pisa

UO Pneumologia, Dipartimento Cardioracoco
vascolare,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Interstiziopatie polmonari (ILDs) – *punti chiave*



Gruppo eterogeneo di > 200 patologie che colpiscono prevalentemente il parenchima polmonare e variano ampiamente riguardo all'eziologia, la presentazione clinico-radiologica, le caratteristiche istopatologiche e il decorso clinico



Malattie rare colpiscono < 5 per 10.000 abitanti (0,05% della popolazione), nell'Unione Europea



Pneumopatie infiltrative diffuse (PID)

Caratterizzate da proliferazione cellulare, infiammazione, fibrosi o una combinazione di tali reperti a livello dell'interstizio polmonare, tra le pareti alveolari, non dovute a infezione o cancro

La distribuzione anatomica di questi processi può interessare non solo il compartimento interstiziale ma anche gli spazi aerei alveolari, i vasi sanguigni e le vie aeree distali



Insufficienza respiratoria è la principale conseguenza fisiopatologica respiratoria delle ILDs, causata dal progressivo deterioramento dello scambio gassoso che può portare al decesso

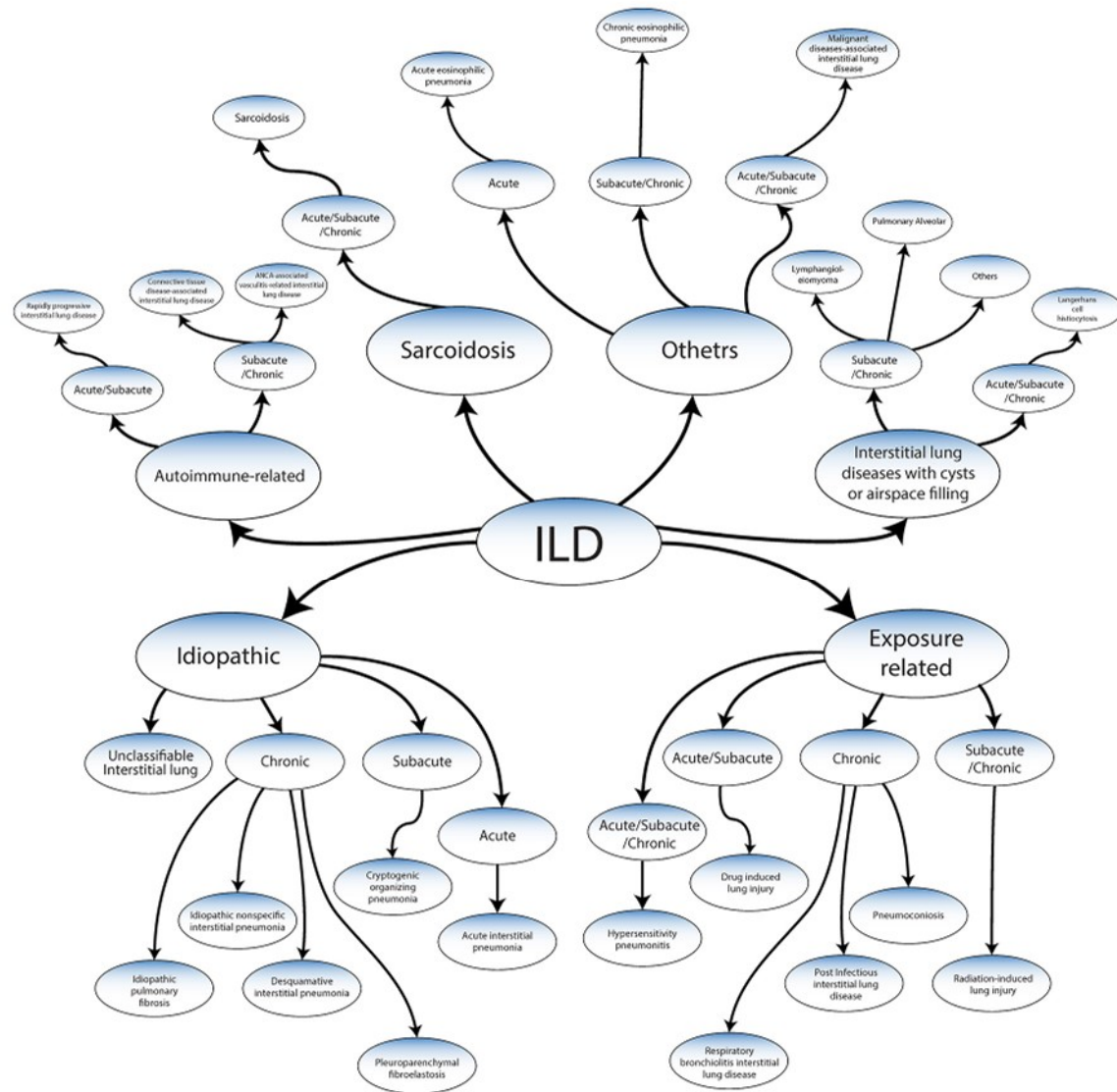


FIGURE 2
 Classification of ILDs adapted from ATS/ERS 2013 guidelines and Wijnsbeek et al. (9).

Gruppo multidisciplinare per le interstiziopatie polmonari



- Riferimento di elevata specialità nel percorso diagnostico e terapeutico
- Approccio multidisciplinare, clinico, istologico e radiologico, che ha l'obiettivo di riconoscere quei pattern che possono avere maggiore rilevanza clinica, compresi quelli associati a fibrosi con probabilità di progressione, nonché di determinare la necessità di una biopsia e la sua sede più idonea.
- Figure coinvolte:
 - Pneumologo | Radiologo | Reumatologo | Medico del Lavoro | Chirurgo toracico | Anatomopatologo





Ruolo del Pneumologo all'interno del Multidisciplinare:

- Valutazione clinico-funzionale respiratoria basale ed evolutiva (nel follow-up)
- Valutazione applicabilità dei criteri clinico-funzionali per la prescrizione di farmaci antifibrotici

- Classificazione delle ILDs basata sulle cause:
 - da «**causa nota**»
 - da **causa sconosciuta**
- Questa classificazione riflette in modo appropriato l'approccio clinico-diagnostico, che inizia con la ricerca delle possibili cause attraverso l'anamnesi e l'esame obiettivo
- «Cause note» / condizioni associate a ILDs comprendono: inalazione di sostanze organiche e inorganiche, **fumo di sigaretta**, farmaci, radiazioni e malattie sistemiche, come ad es. le malattie del tessuto connettivo

TABLE 1. **Classification of ILDs***

<p> Known cause</p> <p>Connective tissue disease–associated ILDs (eg, rheumatoid arthritis, polymyositis, scleroderma)</p> <p>Hypersensitivity pneumonitis (eg, farmer’s lung “hot tub lung,” bird fancier’s lung)</p> <p>Pneumoconioses (eg, asbestosis, silicosis, coal worker’s pneumoconiosis)</p> <p>Drug-induced ILDs (eg, chemotherapeutic agents, amiodarone, nitrofurantoin)</p> <p>Smoking-related ILDs</p> <p>Pulmonary Langerhans cell histiocytosis</p> <p>Respiratory bronchiolitis–associated ILD</p> <p>Desquamative interstitial pneumonia</p> <p>Acute eosinophilic pneumonia</p> <p>Radiation-induced ILDs</p> <p>Toxic inhalation–induced ILDs (eg, cocaine, zinc chloride [smoke bomb], ammonia)</p>
<p> Unknown cause</p> <p>Idiopathic pulmonary fibrosis</p> <p>Sarcoidosis</p> <p>Other idiopathic interstitial pneumonias</p> <p>Cryptogenic organizing pneumonia</p> <p>Nonspecific interstitial pneumonia</p> <p>Lymphocytic interstitial pneumonia</p> <p>Acute interstitial pneumonia</p> <p>Eosinophilic pneumonias</p> <p>Pulmonary vasculitides</p> <p>Pulmonary lymphangiomyomatosis</p> <p>Pulmonary alveolar proteinosis</p> <p>Many other rare disorders</p>

*ILDs = interstitial lung diseases.

Interstiziopatie polmonari fumo-relate

Smoking-Related Interstitial Lung Diseases (SR-ILDs)

Definizione

Non è presente in letteratura una definizione standard/codificata

Possono essere definite come un **gruppo eterogeneo di interstiziopatie polmonari**, malattie parenchimali diffuse, **associate all'esposizione al fumo di tabacco**. La base per la diagnosi è l'anamnesi del fumo di tabacco insieme a caratteristiche cliniche, funzionali, radiologiche e/o istologiche distintive.

- Per la diagnosi è necessario un approccio multidisciplinare.
- La cessazione del fumo è parte integrante/si identifica con la terapia delle ILDs fumo-relate.

Smoking-related Interstitial lung diseases (SR-ILDs)

Meccanismi patogenetici

Produzione di Transforming Growth Factor (TGF)- β 1

- → mediatore della fibrosi polmonare

Nicotina

- Implicata nello sviluppo della fibrosi
- Promuove il danno alle cellule epiteliali ed endoteliali | Stimola la produzione e il rilascio di TGF- β 1 | Migliora il reclutamento delle cellule infiammatorie e la produzione di specie reattive dell'ossigeno | Stimola la produzione di collagene

Accorciamento dei telomeri

- → un fenomeno osservato nell'IPF e associato alla progressione della malattia

Produzione anomala da parte delle cellule epiteliali polmonari di fattori che reclutano i macrofagi

- → accumulo di cellule infiammatorie come macrofagi, neutrofili e cellule di Langerhans nelle piccole vie aeree, negli spazi aerei distali e nell'interstizio.

Deregolazione dell'autofagia

- probabilmente causata dal TGF- β 1
- accentuata nelle cellule epiteliali → sviluppo dell'enfisema
- deficitaria nei macrofagi alveolari → accumulo di particelle e batteri, aumento dello stress ossidativo, progressione della malattia

Smoking-related Interstitial lung diseases (SR-ILDs)

Alterazioni Istopatologiche

Danno epiteliale e stress ossidativo

- → Lesione dell'epitelio alveolare/bronchiolare, infiammazione e stress ossidativo, favoriscono il reclutamento dei macrofagi e la polarizzazione immunitaria che sostiene le lesioni interstiziali, in **RB-ILD (Respiratory Bronchiolitis–Associated Interstitial Lung Disease)** e **DIP (Desquamative Interstitial Pneumonia)**.

Accumulo di macrofagi pigmentati

- → Accumulo di macrofagi pigmentati di colore marrone nei bronchioli respiratori (nella **RB-ILD**); accumulo intra-alveolare di macrofagi pigmentati, con possibile alterazione del turnover dei tensioattivi e dei segnali profibrotici (nella **DIP**).

Attivazione/differenziazione delle cellule di Langerhans

- → Lesione nodulare interstiziale con cellule di Langerhans, in **PLCH (Istiocitosi a cellule di Langerhans)**.

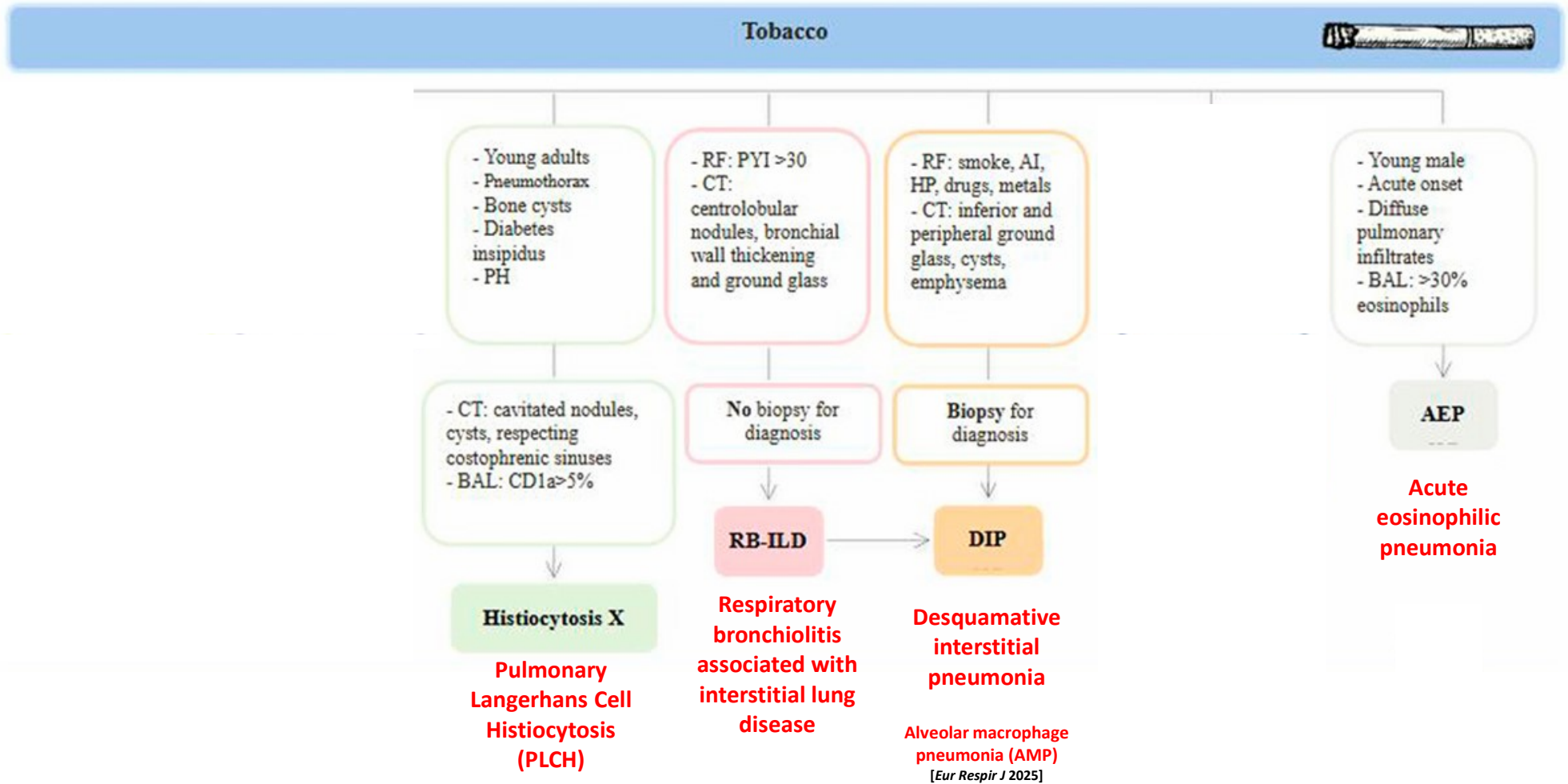
Eosinofilia acuta indotta dal fumo

- → Infiltrati diffusi ed eosinofilia nel BAL (liquido di lavaggio bronco-alveolare) come risposta immunoallergica acuta al fumo, nell'**AEP (Polmonite Eosinofila Acuta)**

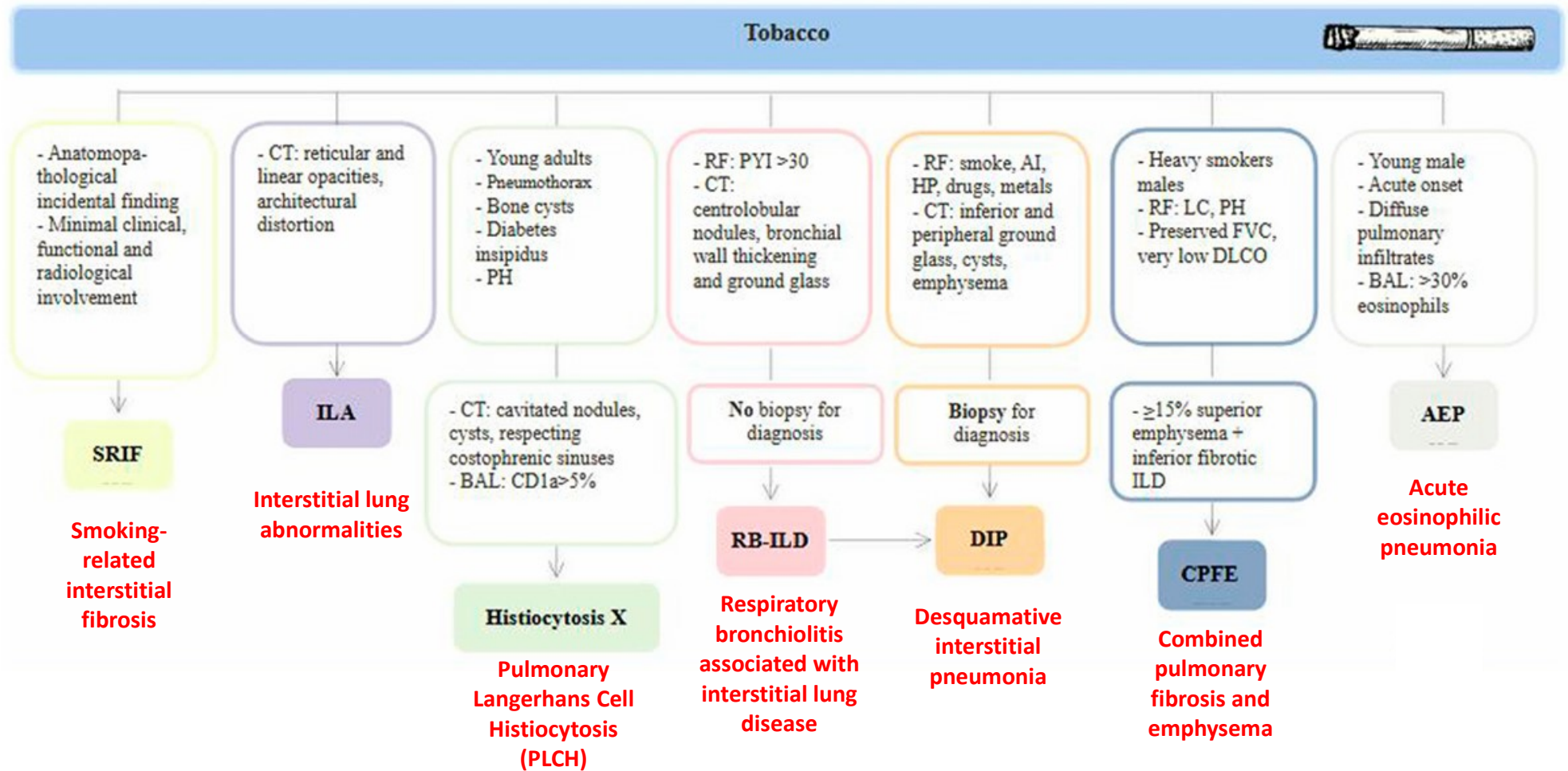
Enfisema + Fibrosi

- → Il fumo contribuisce al danno parenchimale multiplo (centrilobulare e interstiziale), nella **CPFE (Fibrosi Polmonare ed Enfisema Combinati)**.

Smoking-related Interstitial lung diseases



Smoking-related Interstitial lung diseases & other entities



Altre ILDs in cui il fumo è un fattore di rischio

Fibrosi Polmonare Idiopatica/Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)

- **Il fumo di sigaretta è molto frequente tra i pazienti con IPF (circa 2 su 3)** ed è un fattore di rischio riconosciuto per lo sviluppo della malattia. [Min Fang, et al. Nic & Tob Research 2024; 26: 1599–1606]
- **Il fumo aumenta il rischio di IPF** (OR 1.71, IC 95% 1.27–2.30).
- **Ex-fumatori hanno prognosi peggiore** rispetto ai non fumatori (HR 1.43).
- Il fumo corrente non ha mostrato **impatto significativo sulla sopravvivenza**.

Interstiziopatia polmonare associata ad Artrite Reumatoide / Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease (RA-ILD)

- Circa il 50% dei pazienti con RA presenta RA--ILD
- circa il **30–40% dei pazienti con artrite reumatoide ha una storia di fumo** di sigaretta, che rappresenta un fattore di rischio chiave per insorgenza e progressione della malattia. [Kaibin Lin, et al. PLoS One 2025; 20(8): e0329434]
- Circa 1 paziente su 3 con RA è o è stato fumatore.
- **Il fumo aumenta la probabilità di sviluppare RA**, soprattutto nelle forme sieropositive (anti-CCP+).

Table 1. Types of smoking-related interstitial lung disease.^{25–27,30}

Types of ILD	Frequency
Pulmonary langerhans cell histiocytosis	3%–5% of all ILD
Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease	2%–3% of al IIP
Desquamative interstitial pneumonia	<1% of all ILD
Fibroemphysema	5%–10% of all ILD
SRIF	14%–60% of VATS biopsies of smokers
EVALI	2.500 reported cases in USA
ILA	81 and 67 /100,000 in males and females respectively
Acute eosinophilic pneumonia	Unknown
Others	
• IPF	6.8 - 16.3 per 100.000
• RA-ILD	10%–40% of RA patients
• alveolar proteinosis	0.2–0.4 cases per million population/year
• Goodpasture's syndrome	0,1 cases per million population

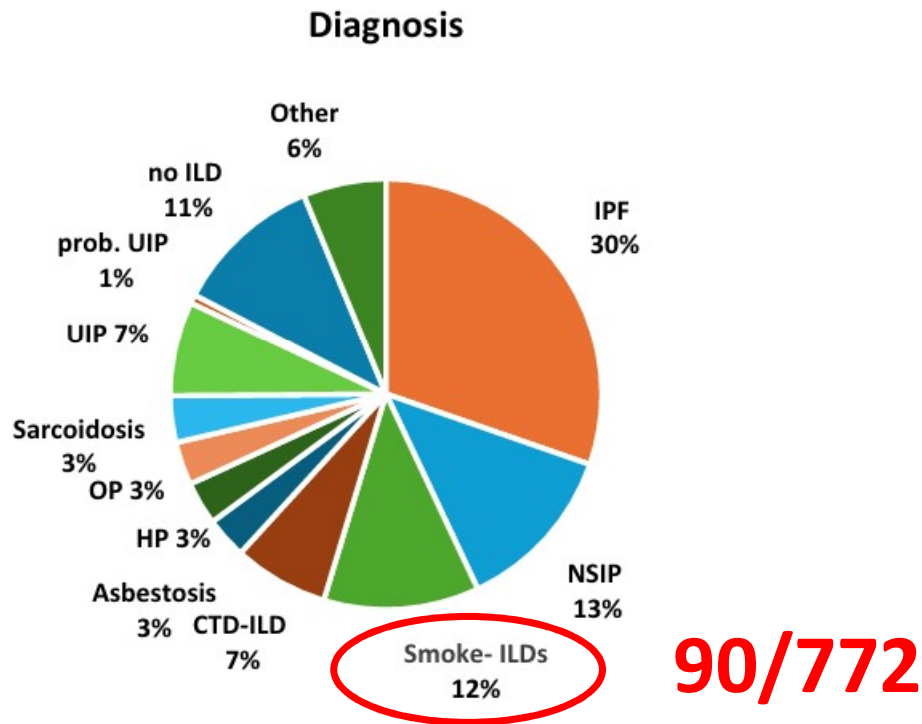
EVALI: e-cigarette or vaping use-associated lung injury; IIP: idiopathic interstitial pneumonias; ILA: interstitial lung abnormalities; ILD: interstitial lung disease; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; RA: rheumatoid arthritis; SRIF: smoking-associated interstitial fibrosis; VATS: video-assisted thoracic surgery biopsy. References:^{25–27,30}

The role of multidisciplinary discussion in diagnosis and management of interstitial lung diseases: a retrospective evaluation of a single-center 10 years' of experience

Caterina Aida D'Amore¹ · Laura Tavanti³ · Francesco Pistelli⁴ · Greta Ali⁵ · Giovanni Guglielmi⁶ · Alessandra Della Rossa⁷ · Fabio Falaschi² · Annalisa De Liperi² · Emanuele Neri¹ · Chiara Romei¹ 

La radiologia medica
<https://doi.org/10.1007/s11547-025-02102-y>

CHEST RADIOLOGY



Smoking-related ILDs	N°	%
CPFE	47	52%
LCH	13	14%
RB-ILD	10	11%
DIP	7	8%
AEF	6	7%
Other	7	8%
Tot	90	100

CPFE, Pulmonary Fibrosis and Emphysema; LCH, Langerhans Cell Histiocytosis; RB-ILD, Respiratory Bronchiolitis-ILD; DIP, Desquamative Interstitial Pneumonia; AEF, Airspace Enlargement with Fibrosis.

Record of different disease evaluated in **772 diagnoses between June 2012 and August 2022.**

IPF: Idiopathic Pulmonary Fibrosis; NSIP: Non Specific Interstitial Pneumonia; CTD-ILD: Connective tissue Disease ILD; HP: Hypersensitivity Pneumonia; OP: Organizing Pneumonia; UIP: Usual Interstitial Pneumonia.

Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis (PLCH) 1/2

Definizione

- Termine storico: **Istiocitosi X**.
- Oggi classificata come una **patologia a carattere clonale / neoplastica**.
- **Forme sistemiche**
(coinvolgimento di cute, ossa, linfonodi, SNC, asse ipotalamo-ipofisario, polmoni)
- **Forme isolate** (un solo organo)
 - Coinvolgimento dell'apparato respiratorio esclusivo, nella **Istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans (PLCH)**

Patogenesi

- Inizialmente considerata reattiva al fumo.
- **Mutazione del gene BRAF V600E** e attivazione della via MAPK.
- Fumo + mutazioni MAPK → processo PLCH-like (dimostrazione in vitro).
- Il **fumo di tabacco** agisce come **trigger** pro-infiammatorio in soggetti suscettibili.

Clinica e funzione respiratoria

- Più comune nei **giovani adulti (ex)fumatori**, senza predilezione di genere.
- Sintomi aspecifici: dispnea da sforzo, tosse. Talvolta esordio con emoftoe.
- Funzione respiratoria: metà dei pazienti normale; riduzione DLCO; pattern ostruttivo, raramente pattern restrittivo o misto.
- Segno caratteristico: **Pneumotorace** (15–20%)
- Complicanza frequente: **Ipertensione polmonare** (40%), legata a coinvolgimento vascolare.

Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis (PLCH) 2/2

Caratteristiche radiologiche

- **Fasi iniziali:** noduli cavitati nei campi superiori
- **Fase avanzata (cistica):** cisti a pareti sottili e spesse, dimensione 1-2 cm, morfologia variabile. Prediligono regioni apicali e medie polmonari.
- Segno caratteristico: **cisti omogenee che risparmiano i seni costo-frenici.**

Diagnosi

- **BAL (diagnostico** in un quadro clinico-radiologico suggestivo): presenza di cellule **CD1a+ >5%**.
- Biopsia polmonare.
- Birbeck granules e immunoistochimica (CD1a, CD207+) = diagnosi specifica.

Terapia

- La **cessazione del fumo di tabacco** (assoluta e definitiva) **determina una stabilizzazione o una completa risoluzione** della patologia.
- Target therapy: Vemurafenib per mutazione BRAF V600E.

Prognosi

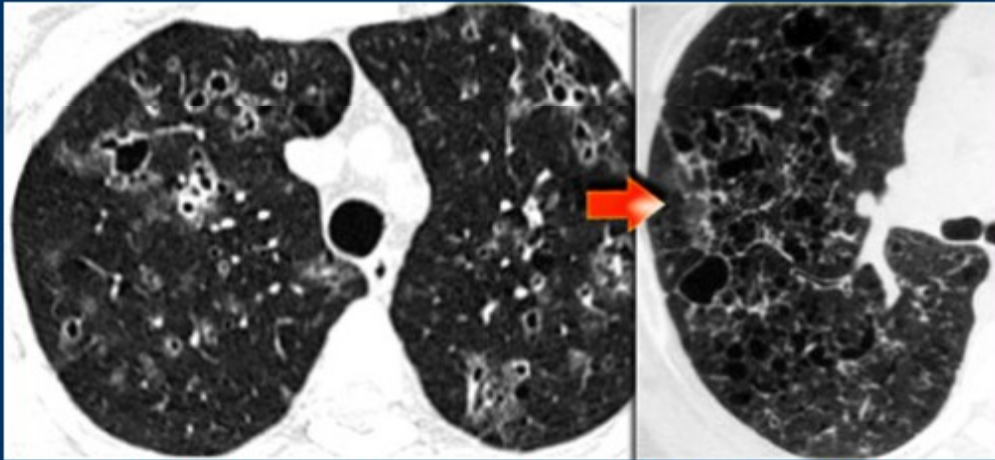
- La **storia naturale** resta imprevedibile. **Stabile nel ≈50% o minima-lenta evoluzione**
- Comparsa di: Insufficienza respiratoria, Pneumotorace, Ipertensione polmonare
- **Nei casi gravi: trapianto polmonare** (possibile recidiva)

Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis (PLCH)

Imaging HRCT torace

Key Findings:

*Nodules or bizarre shaped cysts
in upper and middle zones in a smoker*



Late stage Langerhans' cell histiocytosis. Cysts progress to typical bizarre shaped cysts.

In a later stage the nodules start to cavitate and become cysts. These cysts start as round structures but finally coalesce to become the typical bizarre shaped cysts of LCH. In patients with LCH 95% have a smoking history.

Desquamative Interstitial Pneumonia VS. Respiratory Bronchiolitis-Interstitial Lung Disease

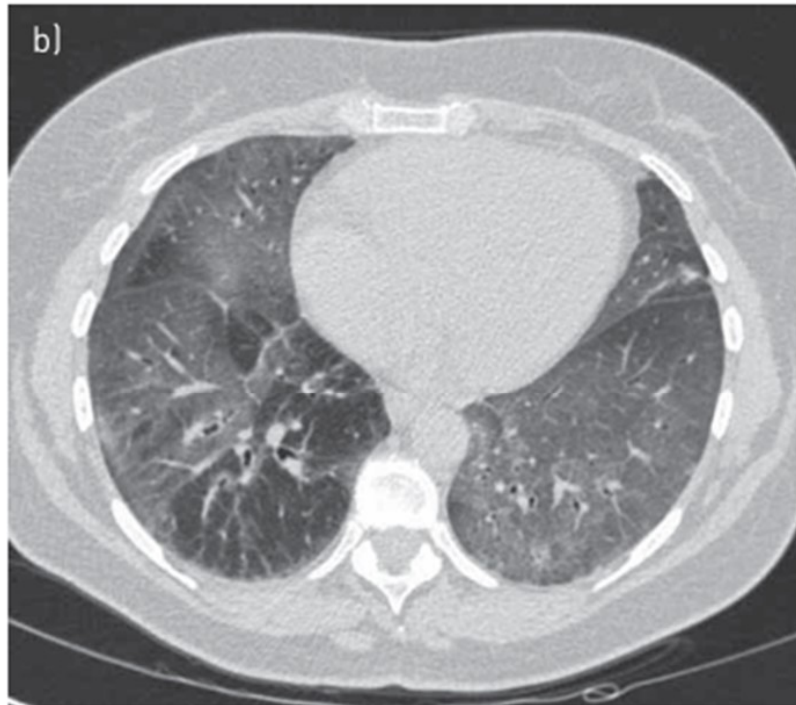
DIP vs. RB-ILD

- DIP e RB-ILD fanno parte di uno **spettro istologico caratterizzato da accumulo di macrofagi**, che si distingue per l'estensione e la distribuzione di questo processo
- **Fumo comune denominatore**, ma DIP e RB-ILD si distinguono per distribuzione, istologia e prognosi

Casal A. et al. Chron Respir Dis 2024; 21: 1-9.
Cottin V. Eur Respir Rev 2020; 29: 200183.

	DIP	RB-ILD
Popolazione tipica	Fumatori ma anche non fumatori (ca. 20%) ; esposizione occupazionale; adulti	Fumatori attuali o ex, spesso «forti»
Sintomi	Dispnea progressiva, tosse; possibile attività di malattia	Dispnea lieve-moderata, tosse; spesso subclinica
HRCT	Ground-glass diffuso con distribuzione periferico-basale ; rari noduli centrilobulari; prevalenza nei lobi inferiori	Noduli centrilobulari, bronchiolite , ground-glass patchy, ispessimento peribronchiolare; prevalenza nei lobi superiori
Istopatologia	Accumulo diffuso di macrofagi pigmentati negli spazi alveolari con lieve interstiziopatia; pattern più esteso	Macrofagi pigmentati nei bronchioli respiratori e dotti alveolari ; infiammazione/fibrosi peribronchiolare lieve, pattern più limitato
Funzione respiratoria	Restrizione e riduzione DLCO ; meno componente ostruttiva	Misto/ostruttivo, DLCO ridotta moderatamente
Decorso	Non sempre benigno; recidive, progressione e possibile fibrosi	Spesso favorevole con cessazione del fumo; progressione meno comune; non fibrosi
Terapia	Cessazione fumo + corticosteroidi (risposta variabile); considerare immunomodulazione nei casi refrattari	Cessazione fumo ± corticosteroidi; spesso sufficiente la sospensione del fumo
Follow-up	Necessario monitoraggio clinico-funzionale e imaging regolare	Follow-up per verificare regressione post-cessazione

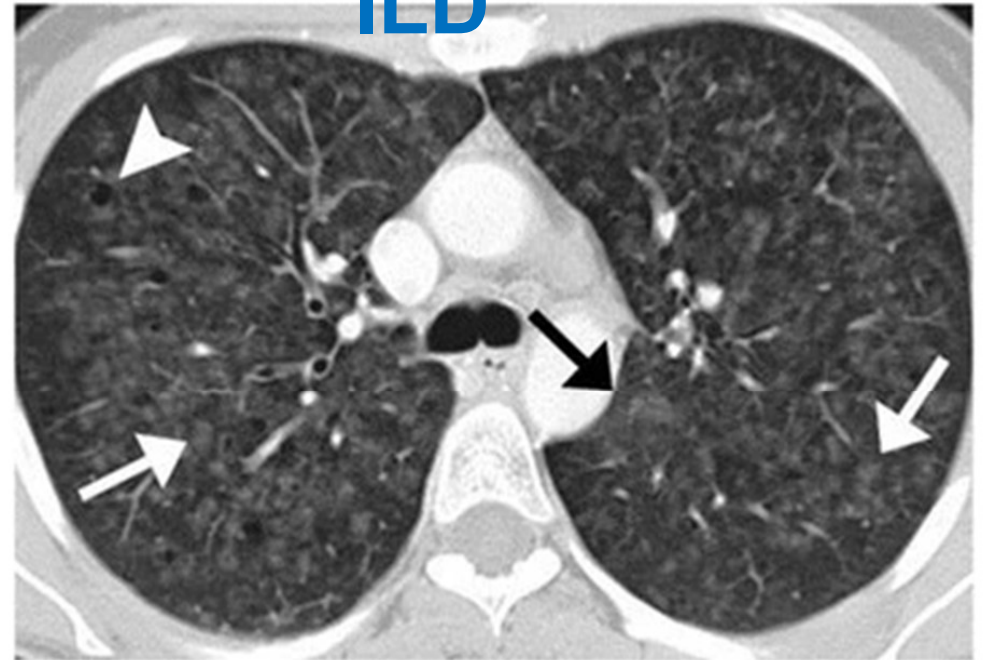
DIP



HRCT findings in DIP. Axial compute tomography slices ([lower lung lobes](#)) show bilateral basal and **peripheral ground-glass opacity**.

[Eur Respir Rev 2020; 29: 190181]

RB-ILD



RB-ILD in a 44-year-old woman with a 20 pack-year smoking history. HRCT image ([upper lung lobes](#)) shows **centrilobular nodules** (white arrows), **patchy ground-glass opacities** (black arrow), and mild coexisting **centrilobular emphysema** (arrowhead).

[Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 106]

Acute eosinophilic pneumonia (AEP)

Definizione

- **Malattia respiratoria acuta con insorgenza rapida.**
- Caratterizzata da **infiltrati polmonari bilaterali diffusi (da eosinofili), insufficienza respiratoria** e un **aumento** del numero di eosinofili nel BAL.

Epidemiologia e Fattori di rischio

- Circa **400 casi** sono stati **riportati in letteratura** e la prevalenza esatta è sconosciuta.
- Più comune negli uomini tra i 20-40 anni, nei fumatori e senza precedenti di atopia
- **Relazione tra cambiamento nelle abitudini di fumo e insorgenza: iniziare a fumare, fumare di più o riprendere dopo aver smesso.**
- Altri fattori di rischio: e-sig, HTP, marijuana

Clinica e Diagnosi

- Sintomi: dispnea, tosse, febbre, dolore toracico (durata di giorni o settimane).
- **BAL: eosinofili >25% → criterio diagnostico chiave**
- Paradosso: più eosinofili nel BAL = minore grado di insufficienza respiratoria.
- HRCT: opacità "ground glass", consolidamenti, ispessimento dei setti interlobulari.

Terapia e Prognosi

- **Cessazione del fumo** (o eliminazione altri fattori di rischio)
- **Corticosteroidi** con riduzione graduale della dose in 2–4 settimane
- **Prognosi generalmente favorevole con risoluzione completa se trattata precocemente.**

Case Report

Acute Eosinophilic Pneumonia Secondary to Menthol Cigarette Use: A Rare Phenomenon With a Review of Literature

J Investig Med High Impact Case Rep; 2020; 8: 2324709620925978.



Prateek Suresh Harne, MD , Suman Rao, MD, Muhammad Malik, MD, and Zachary Shepherd, MD 



Figure 2. Chest X-ray on day 1, 12 hours into admission, depicting significant worsening of airspace opacities and pleural effusions.

dopo circa
25 giorni

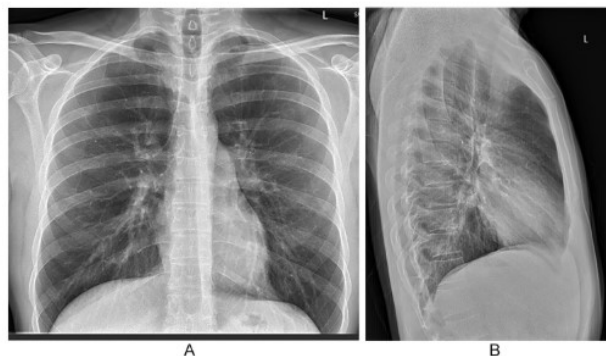


Figure 4. (A and B) Chest X-ray performed as an outpatient revealing complete resolution of disease with no remnant evidence of disease.

Timeline clinica (uomo 31 aa)

- **2 settimane prima**
 - Inizio del fumo di **sigarette mentolate**.
- **Giorno 0–2**
 - Comparsa rapida di sintomi: dispnea, tosse, dolore toracico, febbre, brividi, nausea, inappetenza.
- **Giorno 2–3**
 - Peggioramento → insufficienza respiratoria acuta. Necessità di intubazione e ventilazione meccanica.
- **Durante ricovero**
 - Broncolavaggio (BAL): **eosinofili al 60%**.
 - Diagnosi di **Acute Eosinophilic Pneumonia (AEP)**.
 - Terapia con corticosteroidi.
- **Giorno 10**
 - Picco di eosinofili nel sangue (34%).
- **Giorno 17**
 - Estubazione, miglioramento clinico.
- **1 settimana dopo la dimissione**
 - Paziente completamente asintomatico.

Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF)

1/2

Definizione

- La fibrosi interstiziale correlata al fumo (SRIF) è una **forma di fibrosi interstiziale tipica dei fumatori**, definita da specifiche caratteristiche istopatologiche.
- Il termine SRIF è stato introdotto per la prima volta nel 2010 da Katzenstein et al.

Caratteristiche istologiche

- Segno istologico distintivo della SRIF è l'espansione dei setti alveolari da parte di una forma di **fibrosi eosinofila paucicellulare** composta da collagene dall'**aspetto «cordiforme»**
- Le alterazioni interessano più lobi polmonari
- Architettura polmonare preservata.

Caratteristiche radiologiche

- Pattern variabili (reticolazioni, micronoduli, ground glass, enfisema).
- **Cisti a parete sottile nelle zone medio-superiori, separate dall'area subpleurica → elemento distintivo rispetto alla UIP.**

Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF)

2/2

Caratteristica diagnostica

- Discrepanza istologia–radiologia:
- Le alterazioni istologiche non sempre si riflettono nelle immagini radiologiche, perché la fibrosi non altera l'architettura polmonare.

Clinica e funzione respiratoria

- **Spesso asintomatica.**
- **Riscontro occasionale.**
- **Funzione respiratoria conservata o con lieve riduzione della DLCO.**

Decorso e prognosi

- Generalmente **stabile o con progressione minima.**
- In alcuni casi può associarsi ad altre ILDs con prognosi peggiore (es. IPF).

Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF)

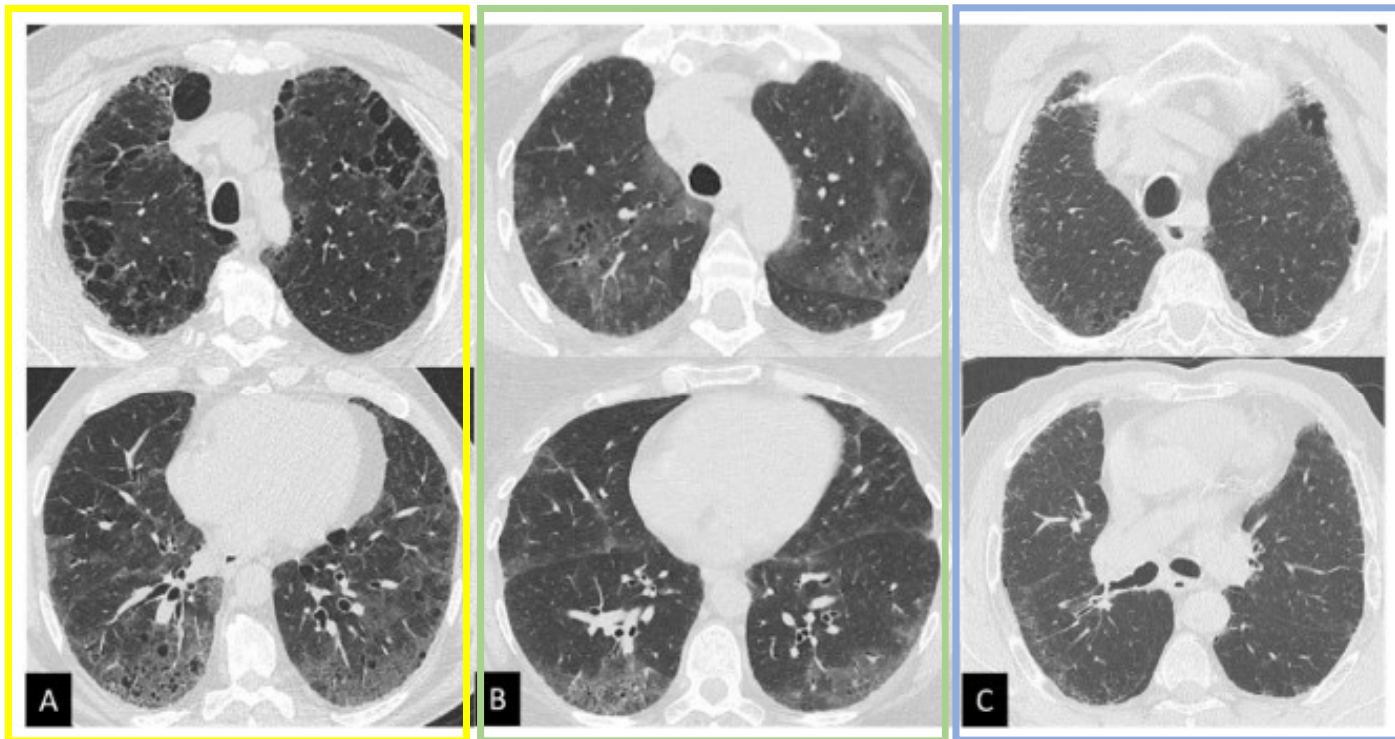
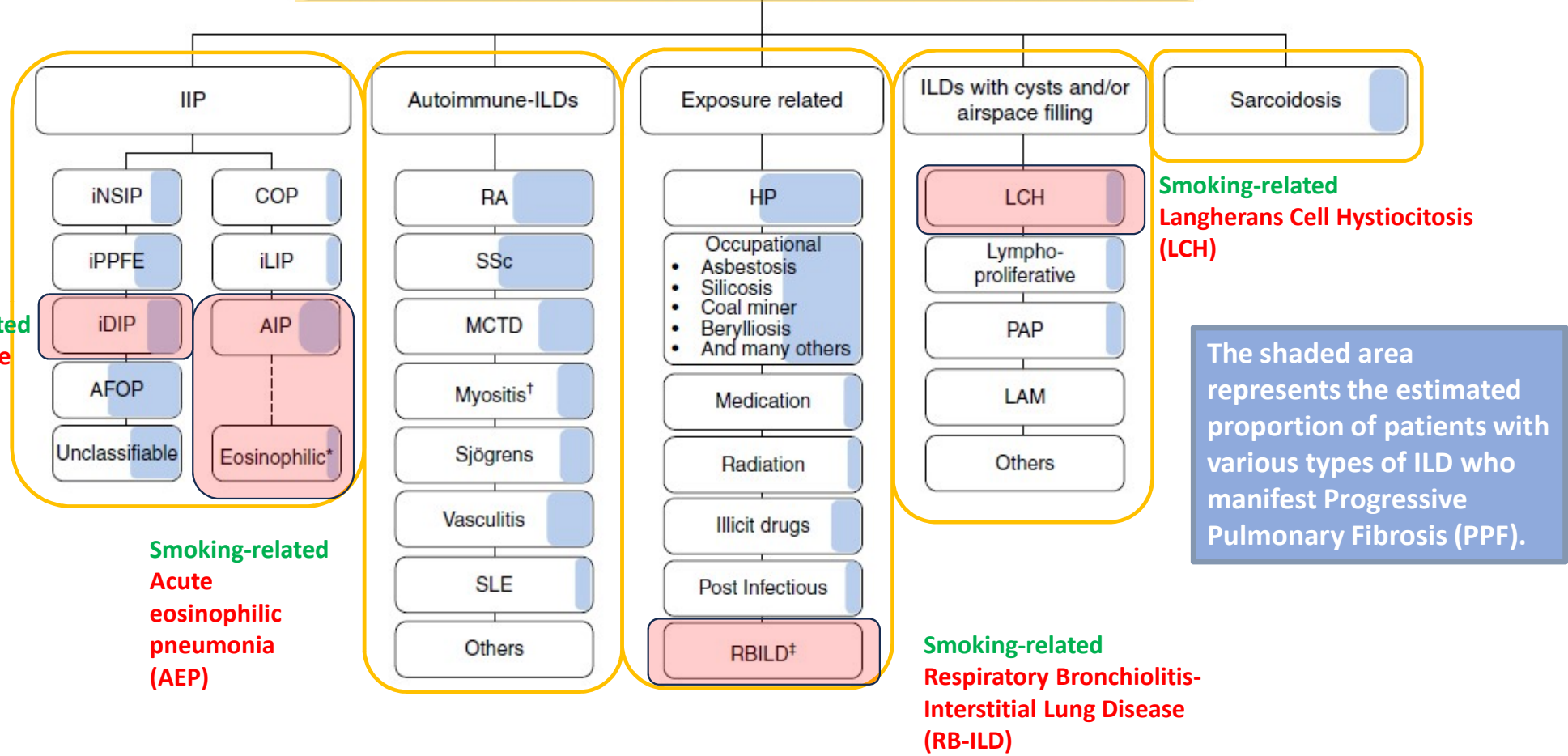


Fig. 1 Spectrum of imaging findings in SRIF. **A** HRCT from patient #1 depicts paraseptal and confluent centrilobular emphysema in the upper lobes as well as a diffuse ground-glass pattern in the lower lobes; there are some small cystic spaces intermixed with the ground-glass opacification, but no definite traction bronchiectasis or bronchiolectasis is seen. **B** Baseline CT scan from patient #10 showing mild centrilobular emphysema and diffuse ill-defined ground-glass opacities. In the lower lobes there is associated intralobular reticulation. **C** HRCT scan from patient #11 shows mild paraseptal emphysema and a peripheral reticular pattern in the lower lobes

Interstitial Lung Diseases (ILDs) other than Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)



The term “progressive pulmonary fibrosis” (PPF) is generally used to describe progressive lung fibrosis in an individual with an ILD other than IPF.¹



PPF is associated with high rates of hospitalization^{7,8}...



...high mortality⁹...



...and high costs.⁸



Criteria for PPF usually include a combination of:¹⁻³



Decline in FVC

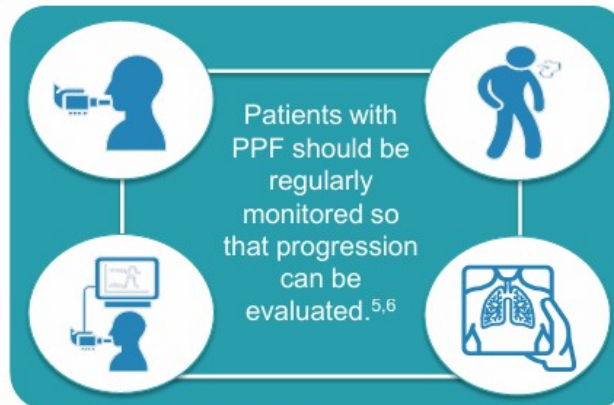
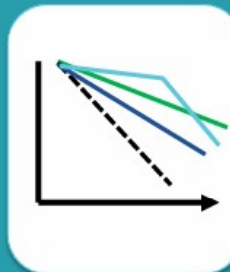


Worsening of symptoms



Increase in radiological abnormalities

PPF progresses at a variable rate.⁴



Management of PPF requires a multidisciplinary approach¹⁰...



...and consideration of pharmacological and nonpharmacological treatment options.¹⁰



Take-home messages

Le Interstiziopatie Polmonari Fumo-Relate / Smoking-Related Interstitial Lung Diseases (SR-ILDs) sono un **gruppo eterogeneo di malattie associate all'esposizione al fumo di tabacco**, che interessano diffusamente il parenchima polmonare

Le SR-ILDs sono **malattie rare**, colpiscono < 5 ogni 10.000 abitanti (0,05% della popolazione)

Le SR-ILDs comprendono **4 principali entità patologiche**. Esistono inoltre diversi altri **quadri clinico-funzionali-radiologici associati al fumo di sigaretta** che hanno come manifestazione istopatologica l'**impegno fibrotico del parenchima polmonare**, che **può progredire rapidamente** con grave prognosi

La **cessazione del fumo** di sigaretta costituisce la misura terapeutica primaria in tutte queste condizioni patologiche, potendo determinare una **stabilizzazione** clinica e, talvolta, una **remissione** completa della malattia.