

***IL COINVOLGIMENTO POLMONARE NELLE
CONNETTIVITI***

Dott.ssa Giulia Seminara

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 3
LE INTERSTIZIOPATIE POLMONARI	
Definizione e classificazione	pag. 6
Patogenesi	pag. 27
Diagnosi	pag. 29
LE CONNETTIVITI	pag. 38
LA SCLERODERMIA	
Definizione ed epidemiologia	pag. 42
Patogenesi	pag. 43
Clinica	pag. 47
Terapia	pag. 54
Coinvolgimento polmonare	pag. 58
Ipertensione polmonare	pag. 78

L'ARTRITE REUMATOIDE

Generalità	pag. 99
Coinvolgimento polmonare	pag. 104
Coinvolgimento pleurico	pag. 117
Terapia	pag. 120

IL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

pag. 123

LA SINDROME DI SJOGREN

pag. 129

STUDIO CLINICO

pag. 133

CONCLUSIONI

pag. 151

BIBLIOGRAFIA

pag. 152

INTRODUZIONE

Le connettiviti sono malattie reumatiche autoimmuni sistemiche, caratterizzate da un frequente coinvolgimento dell'apparato muscolo-scheletrico, a patogenesi autoimmune e con un esteso coinvolgimento tissutale. Le principali connettiviti sono:

- il lupus eritematoso sistemico (LES);
- la sclerosi sistemica progressiva o sclerodermia (SSc);
- la polimiosite-dermatomiosite (PDM);
- la sindrome di Sjögren primitiva (SSp);
- l'artrite reumatoide (AR);
- la connettivite indifferenziata;
- le connettiviti da sovrapposizione, di cui la più frequente è la connettivite mista (CM) o sindrome di Sharp.

Tali patologie sono caratterizzate dal coinvolgimento sistemico, con interessamento di più apparati, e tra questi dell'apparato respiratorio.

Le connettiviti che con maggiore frequenza si associano a manifestazioni polmonari sono la sclerodermia e l'artrite reumatoide.

In particolare, nella sclerodermia è frequente il riscontro di un processo di infiammazione e/o fibrosi del parenchima polmonare del tutto simile a quello che si riscontra nelle forme di interstiziopatie polmonari idiopatiche, e che può accompagnarsi o meno a uno stato di ipertensione polmonare; nell'artrite reumatoide è frequente la presenza di interstiziopatia polmonare ma anche la comparsa di un coinvolgimento pleurico.

Le lesioni a carico dell'interstizio, e soprattutto della membrana alveolo-capillare, sono rappresentate dalla sostituzione del normale tessuto polmonare con tessuto fibrotico, quindi dal progressivo ispessimento della membrana alveolo-capillare, che rendendo difficili gli scambi gassosi porta più o meno rapidamente all'insufficienza respiratoria.

L'interstiziopatia polmonare (IP) può manifestarsi sia come complicanza, che come prima manifestazione di una connettivite, mimando in questo caso una fibrosi polmonare idiopatica. E' necessario quindi, nell'approccio al paziente con IP, partire da una buona anamnesi che possa permettere l'esclusione di altre cause note di fibrosi polmonare; proseguire con un attento esame obiettivo, volto alla ricerca di segni caratteristici delle connettiviti, quali dolori

articolari, mialgie, sinoviti, fenomeno di Raynaud o sclerodattilia; cercare eventuale conferma della diagnosi negli esami di laboratorio e nella positività agli autoanticorpi. Sarà inoltre indispensabile valutare l'entità del coinvolgimento polmonare con i test di funzionalità respiratoria, quali la spirometria, la diffusione alveolo-capillare (DLCO) e test da sforzo, come il test del cammino che, essendo esami non invasivi, possono essere ripetuti più volte nel tempo, consentendo anche il controllo a distanza di questi pazienti.

Nei pazienti in cui, sulla base degli esiti degli esami precedenti, si è rafforzato il sospetto di fibrosi polmonare è di fondamentale importanza l'esecuzione della tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) alla ricerca di pattern parenchimali caratteristici, utili nella diagnosi e nella ulteriore definizione della malattia.

E' comunque importante nell'iter diagnostico, sia delle IP come delle connettiviti, tenere conto della loro possibile associazione che può influenzare sensibilmente l'iter diagnostico, la terapia e la prognosi di questi pazienti. A tal fine è spesso necessario utilizzare un approccio multidisciplinare che, oltre allo pneumologo, deve avvalersi di altre competenze sia di tipo medico che chirurgico.

LE INTERSTIZIOPATIE POLMONARI

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Le interstiziopatie polmonari sono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate dall'infiammazione e/o dalla fibrosi dell'interstizio polmonare. Originariamente furono classificate sulla base dei loro pattern istologici in gruppi clinicamente rilevanti per sottolineare come ciascuna potesse insorgere in una grande varietà di contesti clinici. Nel 2002, l'American Thoracic Society (ATS) e l'European Respiratory Society (ERS) hanno revisionato la classificazione originaria e hanno introdotto il termine di malattia diffusa del parenchima polmonare (DPLD) in sostituzione del termine interstiziopatia polmonare (IP) per sottolineare come il parenchima sia il primo sito danneggiato e per distinguere le DPLD dalle condizioni polmonari con prevalente interessamento delle vie aeree e dei vasi sanguigni. Le linee guida suddividono questi disordini in 4 gruppi:

- DPLD rare;
- DPLD granulomatose (sarcoidosi);

- DPLD da cause conosciute (da farmaci, da connettivopatie, da esposizione ambientale e lavorativa)
- DPLD idiopatiche.

Tra le DPLD rare rientrano la proteinosi alveolare, causata dall'accumulo endoalveolare di materiale lipidico e proteico probabilmente conseguente ad un'iperproduzione di surfattante alveolare da parte delle cellule alveolari di II tipo (granulari) ed alla successiva compromissione funzionale dei macrofagi alveolari, che fagocitano grandi quantità di tale sostanza; l'istiocitosi a cellule di Langerhans (granuloma eosinofilo), caratterizzata da accumuli localizzati di istiociti (cellule anomale di Langerhans) con aspetto anomalo in varie sedi corporee.

Tra le DPLD granulomatose la forma più rappresentativa è la sarcoidosi o reticoloendoteliosi benigna, o malattia di Besnier-Boeck-Schaumann. E' una malattia granulomatosa cronica, ad evoluzione sistemica, la cui eziologia è tuttora sconosciuta. Tale disordine può colpire qualsiasi organo, anche se le più comuni sedi di localizzazione sono i linfonodi (in particolare quelli intratoracici), i polmoni, il fegato e la milza, la cute e l'occhio (2).

Nelle DPLD da cause conosciute rientrano le pneumopatie professionali, le connettivopatie e le DPLD da farmaci.

Le pneumopatie professionali si sviluppano in soggetti esposti nell'ambiente di lavoro a particelle inorganiche, gas, radiazioni, metalli. Un caso particolare di pneumopatia professionale da inalazione cronica di gas è quello dei riempitori di silos, esposti cronicamente al biossido di azoto che si forma durante la fermentazione dei foraggi ivi contenuti.

La più frequente pneumopatia professionale è quella causata da polveri inorganiche soprattutto da composti silicei (biossido di silicio ed altri silicati, composti dall'associazione del silicio con minerali diversi), e sono anche denominate pneumoconiosi. In base al potenziale fibrogenico degli agenti inalati, le pneumoconiosi vengono anche suddivise in non collagenosiche (siderosi, antracosi), clinicamente meno gravi, e collagenosiche (silicosi, asbestosi, talcosi, berilliosi, alluminosi), che sono responsabili delle forme prognosticamente più sfavorevoli.

L'irradiazione del polmone è una ben nota causa di pneumopatia diffusa interstiziale e si verifica più comunemente dopo cicli di radioterapia su neoplasie toraciche (carcinoma mammario, linfoma,

ecc.). La probabilità di sviluppare una pneumopatia interstiziale è in questi casi correlata al volume polmonare irradiato ed alla frequenza di somministrazione. Generalmente le lesioni fibrotiche insorgono dopo 4-6 mesi dall'irradiazione. È doveroso sottolineare che esiste un preciso sinergismo tra farmaci citostatici, ossigenoterapia e radioterapia nel determinare l'insorgenza di fibrosi polmonare.

Numerosi metalli sono in grado di produrre lesioni polmonari gravi ed irreversibili. Ciò si verifica generalmente in lavoratori esposti cronicamente all'inalazione dei vapori di questi metalli allo stato di fusione. Tra i più frequentemente implicati in patologie respiratorie si ricordano l'*alluminio*, l'*antimonio*, il *cadmio* ed il *berillio*.

Le lesioni prodotte a carico dell'interstizio polmonare da parte del *berillio* sono di tipo granulomatoso, con aspetto simil sarcoidotico, probabilmente come conseguenza di un coinvolgimento della immunità cellulo-mediata nei pazienti esposti.

Numerosi farmaci sono in grado di determinare un processo di fibrosi interstiziale polmonare, generalmente quando assunti in dosi cumulative alte, anche se sono state descritte reazioni idiosincrasiche, non dipendenti dalla dose impiegata. È generalmente accettato che le reazioni polmonari da farmaci siano la conseguenza di fenomeni di

ipersensibilità, che culminano in reazioni immunologiche di III tipo a livello alveolare ed interstiziale. Tuttavia, almeno in alcuni casi è possibile che il danno polmonare indotto dal farmaco sia il risultato di una azione citotossica diretta sull'epitelio alveolare, eventualmente associata a stimolo alla produzione di collagene. Forme croniche di ipersensibilità polmonare da farmaci sono talora osservate dopo l'uso di dosi elevate di chemioterapici antitumorali, farmaci utilizzati nella terapia farmacologica antitumorale. Tra essi i più frequentemente responsabili di una tale complicanza sono la bleomicina, il metotrexate, la mitomicina C, la ciclofosfamide ed il clorambucil. Più recentemente sono state descritte reazioni analoghe in pazienti che assumevano penicillamina o sali d'oro. Da non sottovalutare per l'aumento dei casi di fibrosi polmonare ad esso correlato, è l'amiodarone. Nelle forme croniche l'esordio è insidioso e la sintomatologia costituita da dispnea da sforzo e tosse stizzosa; le prove di funzionalità respiratoria documentano una riduzione globale dei volumi polmonari ed una ridotta diffusibilità di CO. Queste forme non sempre sono reversibili e l'unica terapia consiste nell'interruzione del farmaco responsabile e nella somministrazione di steroidi (2).

Le DPLD da causa sconosciuta sono un gruppo di patologie caratterizzate dalla formazione di tessuto fibrotico nell'interstizio polmonare in assenza di cause conosciute (3).

La ATS-ERS ha stabilito una nuova classificazione delle DPLD idiopatiche, pubblicata nel 2002, che definisce i pattern morfologici su cui la diagnosi clinica, radiologica e patologica deve essere fondata.

La fibrosi polmonare include sette entità differenti: la fibrosi polmonare idiopatica che è caratterizzata dal pattern morfologico della polmonite interstiziale usuale (UIP); la polmonite interstiziale non specifica (NSIP); la polmonite criptogenetica organizzata (COP); la bronchiolite associata a interstiziopatia (RB-ILD); la polmonite interstiziale desquamativa (DIP); la polmonite interstiziale linfoide (LIP) e la polmonite interstiziale acuta (AIP). La classificazione è basata su criteri istologici, ma ciascun pattern istologico è associato ad un caratteristico pattern alla TC.

Con il termine “fibrosi polmonare idiopatica” si intende la sindrome clinica associata al pattern morfologico di polmonite interstiziale usuale (UIP). La UIP ha una sopravvivenza media da 2 a 4 anni, con una prognosi molto più severa rispetto alle altre forme idiopatiche. Il paziente tipico con IPF presenta una dispnea ingravescente con tosse

non produttiva. Non sembra esserci una predilezione di sesso nonostante ci siano un po' più casi di malattia tra gli uomini. Il fumo di sigaretta sembrerebbe essere un fattore di rischio per lo sviluppo della fibrosi polmonare idiopatica, ma non influenza il corso della stessa. Di solito i pazienti non rispondono agli steroidi, motivo per cui ne è sconsigliata la somministrazione, visti i numerosi effetti collaterali.

Dal punto di vista istologico è caratteristica la presenza di foci fibroblastici disseminati (figura 1). Il coinvolgimento polmonare è eterogeneo e vi è alternanza di aree di polmone normale e di aree con infiammazione dell'interstizio e honeycombing. Eseguendo multiple biopsie polmonari dallo stesso paziente, si potrebbero ottenere pattern istologici discordanti tra loro. Il ritrovamento di un pattern UIP è invece associato ad una prognosi peggiore indipendentemente dalla coesistenza di altri pattern istologici. Campioni biopsici dovrebbero sempre esser effettuati da più di un lobo polmonare in tutti i pazienti con interstiziopatia polmonare e la TC ad alta risoluzione (HRCT) dovrebbe essere usata come guida per l'indicazione della localizzazione anatomica del sito della biopsia.

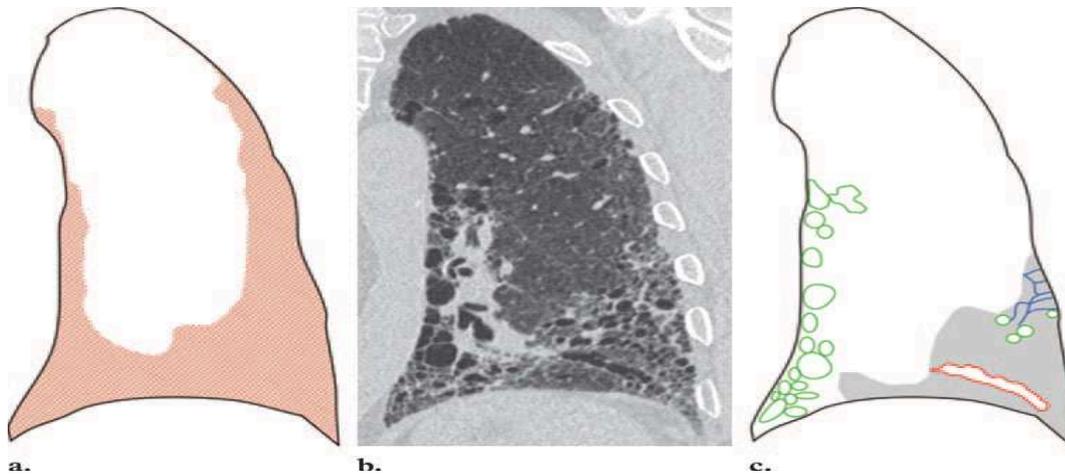


Figura 1. Distribuzione **(a)**, immagine CT **(b)**, e pattern CT **(c)** della UIP. La distribuzione è subpleurica con un gradiente apicobasale (area rossa in **a**). L'immagine CT mostra honeycombing (aree verdi in **c**), opacità reticolari (aree blu in **c**), bronchiectasie di trazione (area rossa in **c**), e opacità focali a vetro smerigliato (area grigia in **c**).

La radiografia è normale nella maggior parte dei pazienti nelle prime fasi della patologia. Negli stadi avanzati, la radiografia del torace mostra un riduzione dei volumi polmonari e opacità reticolari subpleuriche che aumentano dagli apici alle basi dei polmoni. Il gradiente apico-basale è visibile in miglior modo alla HRCT. Il gradiente apico-basale insieme alle opacità reticolari subpleuriche e all'honeycombing macrocistico combinato con bronchiectasie da trazione, rappresenta un trio di segni altamente suggestivo per UIP.

La UIP dovrebbe essere considerata in pazienti che presentano volumi polmonari ridotti, opacità reticolari sub-pleuriche, honeycombing macrocistico e bronchiectasie da trazione la cui estensione aumenta dagli apici alle basi dei polmoni. Nel paziente tipico con UIP, la malattia è molto più estesa nelle sezioni basali. Opacità a vetro smerigliato sono presenti nella maggior parte dei pazienti con UIP ma sono solitamente limitate per estensione. Le lesioni riscontrabili alla TC sono eterogenee, con aree di fibrosi alternate ad aree di polmone normale. In pazienti che presentano la caratteristica distribuzione e il tipico pattern alla TC ad alta risoluzione (HRCT), la diagnosi può essere posta senza bisogno di ricorrere alla biopsia polmonare. La ATS-ERS ha definito otto criteri maggiori e minori per la diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica in assenza della biopsia chirurgica, che sono riportati nella tabella seguente.

ATS-ERS Criteria for Diagnosis of IPF in the Absence of Surgical Lung Biopsy

Major criteria

- Exclusion of other known causes of interstitial lung disease (eg, toxic effects of certain drugs, environmental exposures, and connective tissue diseases)
- Abnormal results of pulmonary function studies, including evidence of restriction (reduced vital capacity, often with an increased FEV1/FVC ratio) and impaired gas exchange (increased Pao2 _ Pao2, decreased Pao2 with rest or exercise, or decreased Dlco)
- Bibasilar reticular abnormalities with minimal ground-glass opacities at high-resolution CT
- Transbronchial lung biopsy or bronchoalveolar lavage shows no features to support an alternative diagnosis

Minor criteria

- Age _ 50 y
- Insidious onset of otherwise unexplained dyspnea on exertion
- Duration of illness _ 3 mo
- Bibasilar inspiratory crackles (dry or “Velcro” type)

La biopsia andrebbe eseguita per conferma istologica in tutti i pazienti con lesioni atipiche, come opacità a vetro smerigliato estese, noduli, zone di consolidazione o una distribuzione prevalentemente peribroncovascolare.

La NSIP è meno comune della UIP ma è uno dei più comuni riscontri istologici in pazienti con interstiziopatia polmonare. I sintomi sono

molto simili a quelli dei pazienti con fibrosi idiopatica ma solitamente più lievi. I pazienti lamentano una graduale e ingravescente dispnea da molti mesi e perdita di peso. Non vi è predilezione di genere e il fumo di sigaretta non è un ovvio fattore di rischio nello sviluppo della NSIP. La terapia è basata sull'uso combinato di corticosteroidi e farmaci citotossici come la ciclofosfamide e la ciclosporina, buona parte dei pazienti si stabilizza o va incontro a notevole miglioramento. Il quadro morfologico della NSIP, pur essendo in molti casi di natura idiopatica, rappresenta il quadro morfologico più frequente nelle malattie del connettivo, nelle polmoniti da ipersensibilità o nell'esposizione a farmaci.

Il pattern istologico della NSIP è caratterizzato da un coinvolgimento polmonare temporalmente e spazialmente omogeneo. Questa omogeneità è una caratteristica chiave per differenziare il pattern di NSIP da quello di UIP. Sulla base delle proporzioni di infiammazione e fibrosi, la NSIP è divisa nel sottotipo cellulare e fibrosante. Nella NSIP cellulare l'ispessimento dei setti alveolari è principalmente causato da cellule infiammatorie; nella NSIP fibrosante è più facile l'evoluzione verso la fibrosi. La NSIP cellulare è meno comune della

fibrosante ma mostra una migliore risposta ai corticosteroidi e presenta una migliore prognosi.

Nei pazienti agli stadi iniziali della NSIP, la radiografia del torace è normale. Negli stadi avanzati invece, le anomalie più salienti alla radiografia sono rappresentati dagli infiltrati bilaterali polmonari. I lobi polmonari inferiori sono i più coinvolti, mentre il tipico gradiente apico-basale presente nella UIP è assente. La TC ad alta risoluzione rivela una distribuzione di anomalie sub pleuriche simmetrica, e la manifestazione più comune consiste in opacità a vetro smerigliato combinato con opacità irregolari lineari o reticolari e micro noduli sparsi. (figura 2)

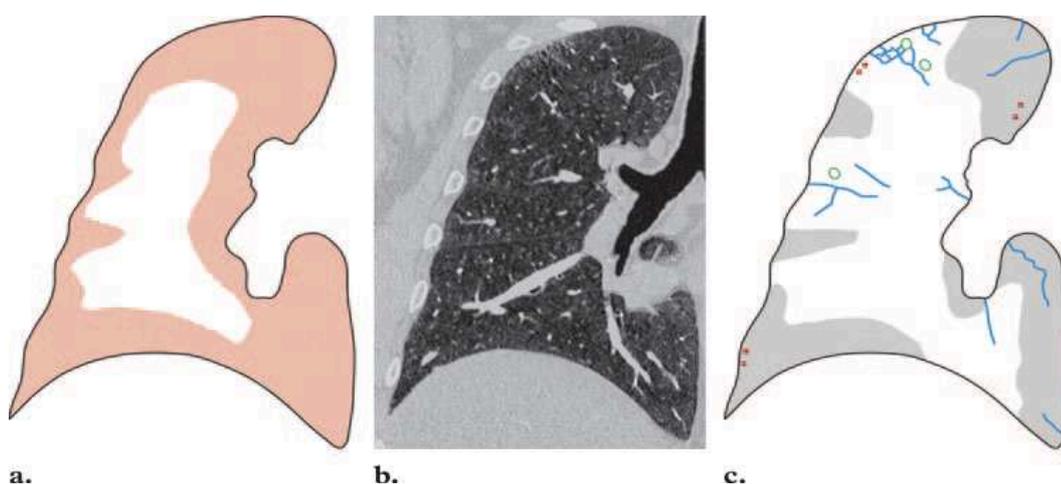


Figura 2. (a) distribuzione sub pleurica senza evidente gradiente (area rossa). La TC (b) dimostra opacità a vetro smerigliato (area grigia in (c)), opacità irregolari e

lineari (aree blu in (c)), micro noduli (aree rosse in (c)) e microcisti ad honeycombing (aree verdi in (c)).

Nella malattia avanzata, possono esserci bronchiectasie da trazione ed aree di consolidamento; comunque, le opacità a vetro smerigliato rimangono la caratteristica tipica del tipico paziente con NSIP e sono correlate al riscontro istologico di infiammazione interstiziale omogenea. Altri segni nella NSIP avanzata includono cisti subpleuriche, ma confrontate con quelle della UIP, queste cisti sono più piccole e limitate in estensione. Le alterazioni cistiche presenti nella NSIP sono definite “microcystic honeycombing” in contrapposizione con le lesioni a nido d’ape macrocistiche riscontrabili nella UIP. Nonostante le caratteristiche visibili alla TC della NSIP cellulare e fibrotica siano sovrapponibili, è stato dimostrato che honeycombing è riscontrabile quasi esclusivamente nella NSIP fibrosante. Altri riscontri alla TC sono stati correlati con massima probabilità alla NSIP sono l’estensione delle bronchiectasie da trazione e le opacità reticolari intralobulari.

(figura 3)

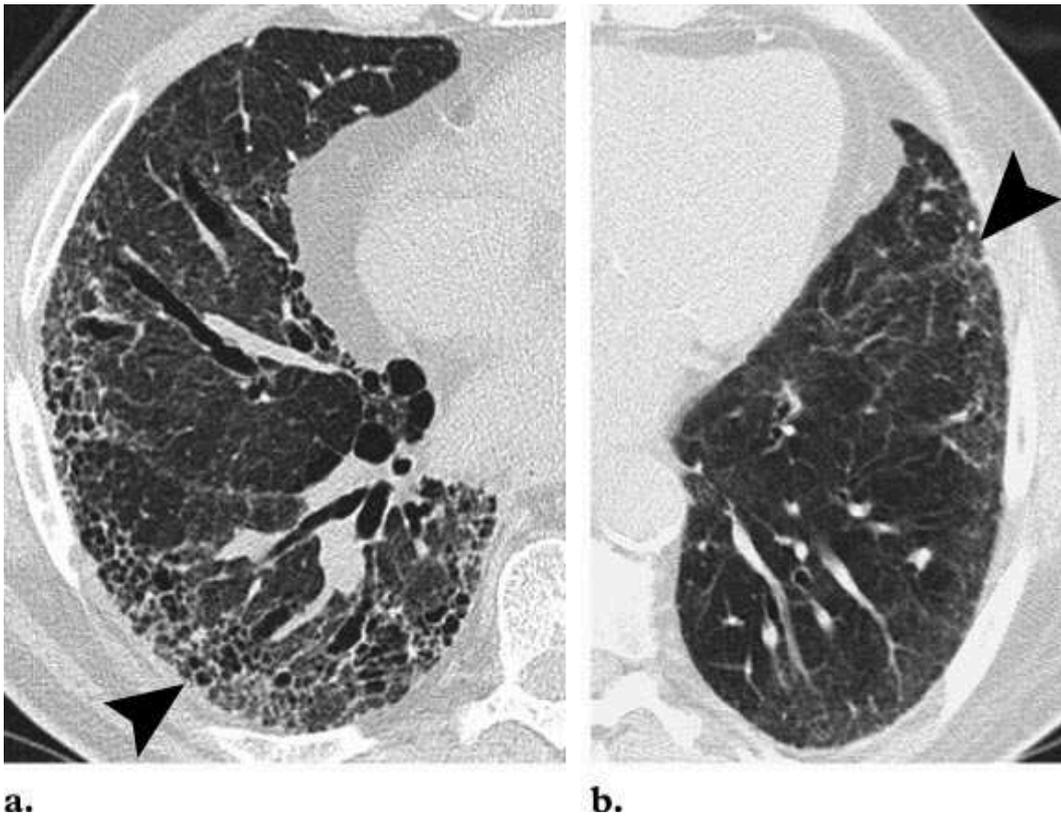
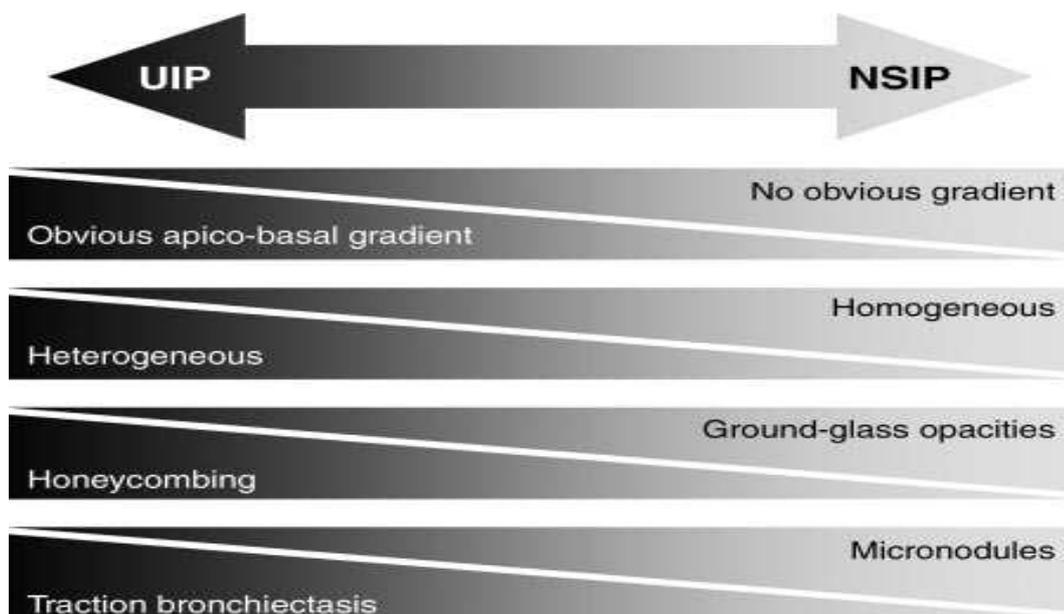


Figura 3. Confronto di immagini CT ad alta risoluzione tra UIP e NSIP. **(a)** UIP è caratterizzato da lesioni eterogenee del polmone, che consistono in honeycombing subpleurici, opacità reticolari e bronchi ectasie da trazione. **(b)** NSIP è caratterizzata da un coinvolgimento polmonare omogeneo con prevalenza di opacità a vetro smerigliato combinato con opacità lineari subpleuriche e micro noduli. Le microcisti nella NSIP sono molto più piccole rispetto all'honeycombing della UIP.

Nonostante le differenze nella distribuzione delle lesioni e del pattern visibile alla TC, la diagnosi differenziale tra UIP e NSIP rimane difficile e la biopsia chirurgica polmonare è richiesta in tutti i pazienti che non presentano le caratteristiche tipiche della UIP a livello clinico o alla TC.



La polmonite criptogenetica organizzata (COP) rientra tra le IP con proprie caratteristiche cliniche e radiologiche.

Le donne e gli uomini sono colpiti allo stesso modo e presentano dispnea, tosse e febbre. I pazienti riferiscono spesso un'infezione a carico delle vie respiratorie che abbia preceduto i sintomi. Non c'è associazione con il fumo di sigaretta, infatti la maggior parte dei pazienti sono non fumatori o ex fumatori. La maggior parte dei pazienti guarisce completamente dopo la somministrazione dei corticosteroidi, ma frequentemente si ha una ricaduta dopo circa tre mesi dall'interruzione o riduzione della terapia con corticosteroidi. Come le altre polmoniti interstiziali, il pattern della polmonite

organizzata può essere presente in una larga varietà di entità, come nelle connettivopatie, nelle malattie infettive polmonari e nelle malattie polmonari indotte da farmaci. La diagnosi finale di COP dovrebbe essere data solo dopo esclusione di altre possibili cause di polmonite organizzata.

La caratteristica distintiva di polmonite organizzata sul piano istologico è data dalla presenza di tessuto di granulazione negli alveoli che deriverebbe dall'organizzazione di essudato infiammatorio intra-alveolare. Tipicamente vi è un'irregolare coinvolgimento polmonare con conservazione dell'architettura polmonare.

La radiografia del torace dei pazienti con COP di solito mostra unilateralmente o bilateralmente consolidazioni irregolari che somigliano a infiltrati polmonari.

Le consolidazioni presenti nella COP non rappresentano una polmonite attiva ma derivano da una proliferazione di fibroblasti intra-alveolare, che potrebbe essere associata all'infezione respiratoria precedente. Alcuni pazienti presentano opacità nodulari alla radiografia del torace.

I volumi polmonari sono preservati nella maggior parte dei pazienti. Frequentemente le lesioni riscontrate alla TC sono molto più estese di

quanto ci si aspetterebbe dalla radiografia del torace. Le lesioni polmonari mostrano una distribuzione periferica o peribronchiale, e i lobi inferiori polmonari sono più frequentemente coinvolti. Tipicamente le opacità polmonari variano dal vetro smerigliato alla consolidazione e tali opacità tendono a migrare cambiando localizzazione e dimensioni anche senza trattamento. Hanno dimensioni variabili, oscillanti da pochi centimetri ad un intero lobo. Oltre alle lesioni tipiche della COP riscontrabili alla TC, possono esser presenti altri tipi di lesioni aspecifiche come le opacità lineari e irregolari, lesioni focali solitarie che somigliano al carcinoma polmonare, o noduli multipli. La diagnosi dovrebbe comunque essere confermata dalla biopsia chirurgica polmonare.

La RB-ILD è un'interstiziopatia correlata al fumo di sigaretta. A causa della sovrapposizione di reperti clinici, radiologici e istologici tra la RB-ILD e la DIP, queste entità sono considerate un continuum patomorfologico, rappresentando differenti gradi di severità dello stesso processo.

Pazienti con RB-ILD riferiscono di aver fumato circa 30 pacchetti di sigarette all'anno. Gli uomini sono colpiti quasi 2 volte in più delle

donne e presentano una dispnea leggera e tosse. La cessazione del fumo è la componente più importante della terapia.

Da un punto di vista istopatologico, le caratteristiche della RB-ILD sono date dall'accumulo di macrofagi pigmentati all'interno dei bronchioli e degli alveoli adiacenti, e dall'infiammazione e fibrosi peribronchiolare.

La radiografia del torace è spesso normale. Qualche volta è possibile riscontrare l'ispessimento delle pareti bronchiali o le opacità reticolari.

La caratteristica distintiva riscontrabile alla HRCT è la presenza di noduli centro lobulari combinati con opacità a vetro smerigliato ed ispessimento delle pareti bronchiali. E' stato dimostrato che le opacità a vetro smerigliato correlano con l'accumulo dei macrofagi all'interno dei dotti alveolari e degli spazi alveolari. La coesistenza di un enfisema centro lobulare moderato è di comune riscontro ed è presente nella maggioranza dei pazienti con una storia di fumo.

La DIP è fortemente associata al fumo di sigaretta, ed è considerata come la fine di uno spettro della RB-ILD. La DIP può però esser presente anche nei non fumatori, ed è stata correlata ad una grande varietà di condizioni, inclusa l'esposizione a polveri organiche.

Nella maggior parte dei casi i sintomi esordiscono tra i 30 e i 40 anni. Gli uomini sono colpiti quasi il doppio delle volte rispetto alle donne. Con la cessazione del fumo e la terapia con corticosteroidi, la prognosi è buona. Ciò nonostante la malattia può avere un andamento progressivo fino alla morte, soprattutto nei pazienti che continuano a fumare.

La caratteristica principale dei pazienti con la DIP è l'accumulo di macrofagi pigmentati e di poche cellule epiteliali alveolari desquamate negli alveoli. Al contrario della distribuzione bronchiolo centrica nella RB-ILD, il coinvolgimento polmonare nella DIP è più diffuso ed uniforme. Di solito c'è una fibrosi più lieve nell'interstizio.

La radiografia del torace dei pazienti con DIP non è specifica e può rivelare la presenza di opacità sfumate. Alla HRCT la DIP è caratterizzata da opacità a vetro smerigliato diffuse, che correlano istologicamente con l'accumulo intra-alveolare omogeneo di macrofagi e con l'ispessimento dei setti alveolari. Un'altra caratteristica visibile alla TC è rappresentata dalle opacità lineari e irregolari limitate spazialmente e dalle piccole cisti, indicative di trasformazione in fibrosi. Nonostante le differenze esistenti alla TC tra

la RB-ILD e la DIP, può esserci una sovrapposizione delle lesioni riscontrate in modo da risultare tra loro indistinguibili.

La LIP è una patologia rara, spesso associata alla sindrome di Sjogren, all'infezione da HIV e da varie altre sindromi da immunodeficienza.

I pazienti presentano una dispnea progressiva e tosse per un periodo superiore ai tre anni. Occasionalmente il paziente può riportare sintomi sistemici, come la febbre, perdita di peso. Da un punto di vista istologico, la LIP è caratterizzata da un infiltrato diffuso dell'interstizio costituito da linfociti, cellule ematiche ed istiociti. Spesso sono presenti follicoli linfoidi distribuiti nelle regioni peribronchiali. La lesione predominante è a carico dell'interstizio, mentre le vie aeree mostrano alterazioni secondarie dovute alla compressione esercitata dall'infiltrato infiammatorio.

La radiografia del torace dei pazienti con LIP non presenta lesioni caratteristiche, come opacità reticolari o reticolo-nodulari bilaterali.

La HRCT è invece l'esame diagnostico di elezione che mostra anomalie bilaterali diffuse o con predominanza nel lobo polmonare inferiore. La lesione caratteristica è data dalle opacità a vetro smerigliato, che è correlata all'evidenza istologica dell'infiammazione diffusa. Altra lesione di frequente riscontro è data dalle cisti

perivascolari dotate di pareti sottili. A differenza della UIP in cui le cisti sono sub pleuriche, le cisti della LIP sono di solito all'interno del parenchima polmonare in tutte le zone medie del polmone e sono probabilmente il risultato dell'intrappolamento dell'aria dovuta all'infiltrato peribronchiolare. La combinazione di tali cisti con le opacità a vetro smerigliato è altamente suggestivo di LIP.

La polmonite interstiziale acuta (AIP), colpisce prevalentemente individui di 50 anni circa, senza predilezione di genere. La maggior parte dei pazienti riferisce una precedente infezione virale e lamenta dispnea severa. Nonostante la terapia con corticosteroidi sembri avere effetto nelle prime fasi della malattia, la prognosi rimane cattiva con mortalità del 50%.

Il quadro istologico della AIP è caratterizzato dalla presenza di danno alveolare diffuso che può essere classificato in fase essudativa precoce, con edema interstiziale ed intra-alveolare, e in fase di organizzazione cronica, con formazione di tessuto di granulazione che porterà a ispessimento delle pareti alveolari.

Le caratteristiche dell'HRCT della AIP sono molto simili a quelle presenti nell'ARDS, anche se i pazienti con AIP hanno una distribuzione simmetrica e bilaterale con predominanza dei lobi

polmonari inferiori. Nelle fasi iniziali di AIP le lesioni dominanti sono rappresentate dalle opacità a vetro smerigliato che riflettono la presenza di edema alveolare settale e di membrane ialine. Possono esser presenti anche aree di consolidamento poco estese. Nella fase iniziale, le aree di consolidamento derivano dall'edema intra-alveolare; nella fase tardiva derivano invece dalla fibrosi intra-alveolare. Nelle ultime fasi della AIP, la distorsione architetturale, le bronchiectasie da trazione e le lesioni honeycombing sono le caratteristiche più importanti riscontrabili alla CT (5).

PATOGENESI FIBROSI POLMONARE

Il meccanismo patogenetico della fibrosi polmonare non è ancora compreso del tutto ed esistono oggi due ipotesi principali: l'ipotesi non infiammatoria e l'ipotesi infiammatoria.

Secondo l'ipotesi non infiammatoria, la fibrosi sarebbe determinata dal danno a carico dell'epitelio polmonare con successiva attivazione dei fibroblasti in assenza di infiammazione cronica.

In accordo all'ipotesi infiammatoria invece, la fibrosi polmonare sarebbe dovuta all'amplificazione e cronicizzazione di un processo

infiammatorio a livello polmonare con conseguente evoluzione verso la riparazione o la fibrosi in accordo al tipo di risposta immunitaria elaborata. Una risposta del tipo Th1 con rilascio di IFN- γ e PGE-2 inibisce i fibroblasti, una risposta del tipo Th 2 con rilascio di IL-4 e TGF- β stimola i fibroblasti alla produzione di matrice extracellulare alterata qualitativamente e quantitativamente (6).

Sulla base delle nuove conoscenze, supportate da studi ad alta evidenza scientifica, è possibile considerare la fibrosi polmonare idiopatica come un disordine neo-proliferativo del polmone. Esistono numerose analogie tra la fibrosi idiopatica e le neoplasie, quali: alterazioni genetiche; risposte a segnali di crescita; resistenza all'apoptosi ed il comportamento e l'origine dei miofibroblasti. Sono state dimostrate alterazioni a carico del gene p53, un oncosoppressore coinvolto nell'apoptosi e nella riparazione del DNA, sia nel cancro che nei pazienti con la fibrosi idiopatica, anche se ancora non è chiaro se tale mutazione sia la causa o la conseguenza della fibrosi polmonare. E' stato inoltre provato che nei fibroblasti polmonari dei pazienti con fibrosi idiopatica vi è una ridotta espressione di CX43, una proteina che costituisce le gap junctions, tramite le quali è possibile la comunicazione intercellulare (7). Ciò si traduce in una

riduzione delle gap junctions intercellulari, con maggiore possibilità di proliferazione incontrollata (8). I miofibroblasti presentano un comportamento anomalo, poiché, terminata la loro funzione di riparazione del parenchima lesa, non vanno incontro ad apoptosi, ma rimangono a livello polmonare contribuendo all'eccessiva deposizione di matrice extracellulare che caratterizza la patologia (9).

DIAGNOSI FIBROSI POLMONARE ASSOCIATA A CONNETTIVITE

Prendere in cura i pazienti con interstiziopatia polmonare rappresenta una vera e propria sfida in quanto l'etiologia è spesso sconosciuta, la terapia può non essere specifica, e la malattia spesso progredisce, motivi per i quali spesso i pazienti perdono la speranza di guarire e abbandonano le cure (7).

Bisogna tener conto del contesto clinico del paziente, in particolare dell'età e del sesso, ricordando che alcune patologie a carattere sistemico si manifestano con maggiore frequenza in un sesso rispetto che all'altro, come nel caso delle connettiviti (40).

TABLE 2. **Diagnosis of Interstitial Lung Disease***

History
Demographics
Pulmonary and extrapulmonary manifestations
Temporal course of symptoms
Smoking
Environmental/occupational exposures
Drugs
Previous and concurrent illnesses
Familial disorders
Physical examination
Lung auscultation
Digital clubbing
Extrapulmonary signs
Laboratory tests
Complete blood cell count
Chemistry panel
Urinalysis
Hypersensitivity pneumonitis serologic tests†
Connective tissue disease serologic tests†
Antineutrophil cytoplasmic antibodies†
Brain natriuretic peptide level†
Imaging studies
Chest radiography
CT of the chest with high resolution
Previous chest radiographs and chest CT studies
Echocardiography†
Pulmonary function tests
Spirometry, lung volumes, diffusing capacity, and oximetry
Arterial blood gas study†
Cardiopulmonary exercise testing†
Bronchoscopy†
Surgical lung biopsy†

*CT = computed tomography.

†These tests are used in selected cases according to the clinical context.

La valutazione diagnostica di questi pazienti inizia dall'anamnesi, da cui è possibile ricavare utili informazioni sulla eventuale familiarità per alcune fibrosi polmonari, (come nel caso delle fibrosi polmonari

familiari e della malattia di Gaucher), sull'esposizione o assunzione di sostanze conosciute che possono causare un'interstiziopatia polmonare (IP).

Si prosegue con un attento esame obiettivo del torace, ricordando che nelle fasi iniziali delle IP questo può risultare normale, mentre nelle forme avanzate sono riscontrabili rantoli crepitanti di tipo "velcro".

La sintomatologia d'esordio è aspecifica, con comparsa di tosse secca, dispnea da sforzo e sintomi generali, quali astenia, perdita di peso e malessere. Con il progredire della IP si manifesta la dispnea anche a riposo, la tosse secca persiste e può comparire insufficienza respiratoria. Nei due terzi dei pazienti sarà possibile riscontrare le caratteristiche dita a bacchetta di tamburo.

Il primo indizio di IP è di solito un RX del torace che, soprattutto negli stadi iniziali, può essere negativo, motivo per cui è necessario valutare anche i test di funzione polmonare che possono mostrare una riduzione della DLCO, dei volumi polmonari o una desaturazione dell'ossigeno provocata dall'esercizio (registrata al test del cammino).

I reperti dell'HRCT che sono utili nella diagnosi di IP includono i pattern di anomalie parenchimali (consolidazione, pattern reticolare, GGO, ispessimento dei setti interlobari), la distribuzione anatomica

(superiore vs inferiore, centrale vs periferico) e lesioni associate (bronchiectasie da trazione, intrappolamento d'aria, effusioni pleuriche).

Durante l'iter diagnostico è quindi importante andare a considerare le cause di IP conosciute sulla base dell'esame clinico, dei risultati dei test di funzione respiratoria, dei pattern riscontrati alla HRTC e degli esami ematochimici (37).

In letteratura medica è ampiamente descritta l'associazione tra le connettiviti e le IP. Da qui deriva l'importanza di un corretto approccio diagnostico del paziente con IP, in quanto quest'ultima potrebbe complicare o essere la prima manifestazione di una connettivite.

Gli indizi che possono orientare verso una diagnosi di connettivite sono dati:

- dal quadro clinico, in quanto tali patologie si accompagnano ad un corteo sintomatologico caratteristico e fin dall'esame obiettivo è possibile rilevare la presenza di segni distintivi, quali ad esempio il fenomeno di Raynaud;

TABLE 3 Symptoms and signs associated with connective tissue diseases

Joint and muscle
Arthralgias
Arthritis
Morning stiffness
Synovitis
Myalgias
Muscular weakness
Skin
Raynaud's phenomenon
Digital ulcers
Pitting scars
Telangiectasias
Sclerodactyly
Puffy hands
Malar rash
Photosensitivity
Heliotrope rash
Mechanic's hands
Gotttron's papules
Subcutaneous nodules
Gastrointestinal
Dry mouth
Mouth ulcers
Oesophageal reflux or hypomotility
Dysphagia
Abdominal bloating
Ophthalmological
Dry eyes
Corneal ulcers
Uveitis
Scleritis
Thoracic
Pleuritis
Pericarditis

- Dall'età e dal sesso, in quanto vi è una predilezione di tali malattie per il sesso femminile e per la fascia d'età tra i 15 e i 50 anni;

- Dai dati di laboratorio, alla ricerca della positività agli autoanticorpi solitamente presente in queste patologie;

TABLE 5		Autoantibody prevalences by disease association				
	SLE	RA	SSc	PM/DM	PSS	MCTD
ANA	90–98	40	96	25–90	70–95	93
Anti-dsDNA	50–80					
Anti-Smith	20–30					
RF	15–25	65–90	10–50	10–40	30–70	
Anti-SSA/Ro	20–30				50–90	
Anti-SSB/La	10–20				50	
Anti-Scl-70			30–35* 10–20 [¶]			
ACA			40–80 [¶]			
Anti-Jo-1				10–50		
Anti-RNP	30–40					100
Anti-CCP		50–75				

Data are presented as percentages. SLE: systemic lupus erythematosus; RA: rheumatoid arthritis; SSc: systemic sclerosis; PM: polymyositis; DM: dermatomyositis; PSS: primary Sjögren's syndrome (SS); MCTD: mixed connective tissue disease; ANA: antinuclear antibody; dsDNA: double-stranded DNA; RF: rheumatoid factor; Scl: scleroderma; ACA: anticentromere antibody; Jo-1: histidyl transfer RNA synthetase; RNP: ribonucleoprotein; CCP: cyclic citrullinated peptide. *: diffuse SSc; [¶]: limited SSc.

- Dal tipo di interstiziopatia polmonare che si associa alla connettivite e che viene indagato dalla HRCT.

TABLE 1 Types of interstitial lung disease encountered in connective tissue diseases						
	SSc	PM/DM	PSS	RA	SLE	MCTD
Usual interstitial pneumonia	++	++	+	++	+	+
Nonspecific interstitial pneumonia	++++	++++	+	+	++	++
Cryptogenic organising pneumonia	+	++	+	+	+	-
Diffuse alveolar damage	+	++	+	+	++	-
Lymphocytic interstitial pneumonia	-	-	+++	-	-	-

SSc: systemic sclerosis; PM: polymyositis; DM: dermatomyositis; PSS: primary Sjögren's syndrome; RA: rheumatoid arthritis; SLE: systemic lupus erythematosus; MCTD: mixed connective tissue disease. +: lowest frequency; ++++: highest frequency; -: rare pulmonary involvement. Reproduced and modified from [12] with permission from the publisher.

- Dagli esami di funzionalità polmonare; quali la spirometria, la diffusione alveolo capillare (DLCO) e il test del cammino (6MWT), utili per valutare l'entità e l'evoluzione del coinvolgimento polmonare;

- Dal reperto bioptico, effettuato in tutti i casi in cui, l'esecuzione dei precedenti esami non abbia portato ad una diagnosi conclusiva.

La diagnosi di associazione tra IP e connettivite può avere ricadute sulla prognosi di questi pazienti e ovviamente influenza l'atteggiamento terapeutico del medico (38).

Per quanto riguarda la prognosi, nello studio di Park et al, è stato dimostrato che i pazienti con polmonite interstiziale usuale associata a connettivite (CVD-UIP) presentano una prognosi migliore dei pazienti affetti da fibrosi idiopatica con pattern UIP (IP-UIP), mentre non vi è differenza sostanziale di prognosi tra i pazienti con polmonite interstiziale non specifica associata a connettivite (CVD-NSIP) e pazienti con fibrosi polmonare idiopatica con pattern NSIP (IP-NSIP) (45). (figura 4)

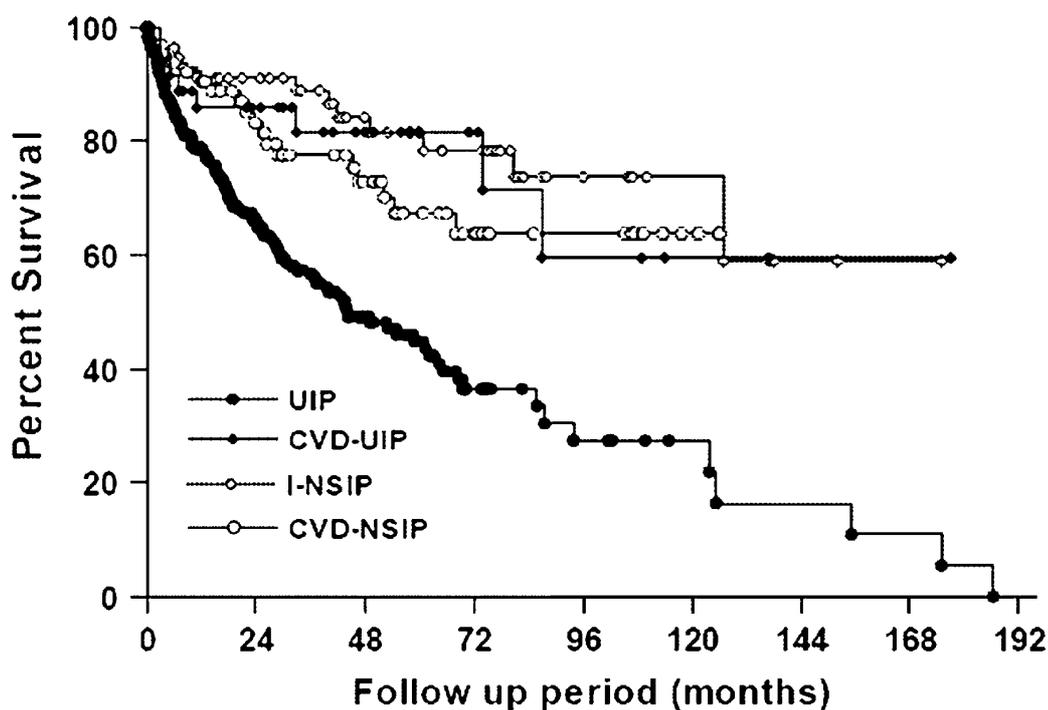


Figura 4: Studio di Park et al., in cui si riporta la percentuale di sopravvivenza in funzione dei mesi di follow up.

Dallo stesso studio emerge che, a differenza di quanto avviene nella fibrosi polmonare idiopatica, nelle fibrosi polmonari associate a connettivite non esiste una sostanziale differenza di prognosi tra il pattern UIP e il pattern NSIP.

La migliore prognosi dei pazienti con interstiziopatia associata a connettivite (CVD-IP) a confronto con i pazienti con fibrosi polmonare idiopatica è dovuta non tanto al fatto che nelle connettiviti il pattern predominante di interstiziopatia sia la NSIP, ma al fatto che la CVD-UIP ha una prognosi migliore rispetto a IP-UIP.

LE CONNETTIVITI

Le connettiviti sono malattie reumatiche sistemiche caratterizzate da un frequente coinvolgimento dell'apparato muscolo-scheletrico, a patogenesi autoimmune e con un esteso coinvolgimento tissutale.

Le principali connettiviti sono il lupus eritematoso sistemico (LES), la sclerosi sistemica progressiva o sclerodermia (SSc), la polimiosite-dermatomiosite (PDM), la sindrome di Sjögren primitiva (SSp), l'artrite reumatoide (AR), la connettivite indifferenziata e le connettiviti da sovrapposizione, di cui la più frequente è la connettivite mista (CM) o sindrome di Sharp.

Il termine connettiviti indica malattie caratterizzate da un processo infiammatorio cronico a carico del tessuto connettivo, ma in realtà alcune di esse colpiscono tessuti diversi dal tessuto connettivo: ad esempio, la SSp colpisce elettivamente il tessuto epiteliale e la PDM quello muscolare. Negli ultimi anni la diagnosi precoce di queste forme ha consentito di migliorarne, almeno in parte, l'evoluzione. Tuttavia, la prognosi per questi pazienti rimane molto severa sia in termini di sopravvivenza, per il coinvolgimento di organi vitali (reni, cuore e sistema nervoso centrale), che in termini di incapacità

lavorativa per la compromissione dell'apparato muscolo-scheletrico, con conseguente riduzione della qualità di vita ed aumento dei costi sociali.

L'eziologia delle connettiviti non è ancora completamente nota ma è ampiamente condivisa l'ipotesi dell'origine multifattoriale cui contribuiscono diversi fattori concomitanti, predisponenti e scatenanti. Tra i fattori predisponenti mostrano grande importanza l'assetto genetico, oggi sempre meglio delineato, e quello ormonale. Le connettiviti colpiscono con maggior frequenza determinati gruppi etnici e spesso si manifestano in membri della stessa famiglia. Per molte di esse è stata descritta l'associazione con specifici geni coinvolti nella regolazione della risposta immunitaria. Tra questi i più studiati sono i geni che codificano per molecole HLA di classe I o II e gli alleli che si osservano più comunemente nei pazienti affetti da malattie autoimmuni sono l'HLA-B8, DR2 e DR3. Tali osservazioni suggeriscono che la predisposizione alle malattie autoimmuni sia poligenica e per certi aspetti simile tra le diverse malattie, giustificando l'esistenza da una parte di forme cliniche indifferenziate capaci di evolvere in malattie diverse e dall'altra di forme caratterizzate dall'associazione di due o più malattie autoimmuni in

uno stesso individuo o in membri diversi di una stessa famiglia. E' quindi ipotizzabile che, sulla base di una predisposizione genetica almeno in parte simile, stimoli ambientali diversi (farmaci, virus, etc.) possano determinare l'espressione di malattie autoimmuni diverse nello stesso individuo o in membri diversi della stessa famiglia. I rilievi epidemiologici e demografici che dimostrano la netta prevalenza delle connettiviti sistemiche nel sesso femminile, in particolar modo nell'età fertile suggeriscono un possibile ruolo eziopatogenetico degli ormoni sessuali. Sembra, infatti, che gli estrogeni abbiano un'azione immunostimolante mentre gli androgeni siano immunosoppressori. Questo spiega perché la gravidanza tende a peggiorare l'andamento di molte malattie autoimmuni.

Nella patogenesi delle connettiviti giocano un ruolo importante i meccanismi immuno-mediati, tra cui la produzione di autoanticorpi non organo e non speciespecifici, l'attivazione policlonale di linfociti B, la differenziazione e la proliferazione di cellule mononucleate autoreattive e la formazione di elevati livelli di immunocomplessi circolanti.

Esistono criteri classificativi per ciascuna connettivite comprendenti una serie di sintomi, segni, alterazioni bioumorali ed autoanticorpali

caratteristici della malattia; un paziente per essere classificato come affetto da quella malattia deve presentare un numero minimo di tali criteri in un unico momento oppure nel corso del follow-up.

Le connettiviti di cui ci occuperemo nel dettaglio sono la sclerodermia e l'artrite reumatoide, che sono caratterizzate da un più frequente coinvolgimento polmonare.

SCLERODERMIA

DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

La sclerodermia (SSc) è una malattia multisistemica cronica, ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da ispessimento della cute per accumulo di tessuto connettivo e da alterazioni funzionali e strutturali di organi viscerali, quali i polmoni, il cuore ed il rene.

Il termine deriva dal greco “skleros” (duro) e “derma” (pelle); Ippocrate descrisse per primo questa condizione come “pelle indurita”.

E' diffusa in tutto il mondo e può colpire tutte le razze. Raramente la malattia si manifesta nell'infanzia e nei maschi giovani.

L'incidenza tende ad aumentare con l'età, con un picco massimo tra la terza e la quinta decade di vita. Le donne sono colpite circa tre volte più degli uomini e questa differenza si accentua nell'età fertile. Rispetto ai caucasici, la patologia insorge circa due volte più frequentemente negli afroamericani, in cui ha un esordio più precoce e più spesso si presenta con interessamento cutaneo diffuso e fibrosi polmonare. Una prevalenza eccezionalmente alta è stata riscontrata negli indiani Choctaw in Oklahoma, con valori di 469 casi ogni

100.000 soggetti, la più alta prevalenza mai registrata fino ad oggi in qualsiasi gruppo etnico.

I fattori genetici svolgono un ruolo importante nella suscettibilità e nella espressione della sclerodermia anche se gli studi non hanno dimostrato una forte associazione tra gli antigeni di istocompatibilità (HLA) e la suscettibilità alla SSc. Secondo alcuni ricercatori l'aplotipo HLA-DQA2 predispone maggiormente alla malattia ed esisterebbe una relazione tra alcuni aplotipi HLA e la positività per particolari autoanticorpi nei pazienti con SSc (8).

PATOGENESI

Le caratteristiche tipiche della SS sono l'eccessiva produzione e l'accumulo di collagene e di altre proteine della matrice extracellulare (quali la fibronectina, la tenascina, la fibrillino-1 ed i glicosaminoglicani) a livello della cute e di altri organi.

Nella patogenesi sono coinvolti meccanismi immunologici, attivazione delle cellule endoteliali e/o danno vascolare e attivazione dei fibroblasti. Le alterazioni vascolari sono un evento precoce nella

SSc che precede la fibrosi. Esse interessano le arterie di piccolo calibro, le arteriole ed i capillari della cute, del tratto gastroenterico, dei reni, del cuore e dei polmoni. Il fenomeno di Raynaud, il sintomo d'esordio della SSc nella maggioranza dei pazienti, è l'espressione clinica dell'alterata regolazione del flusso sanguigno dovuta al danno vascolare. Il danno alle cellule endoteliali e alla lamina basale avviene precocemente ed è seguito dalla proliferazione dell'intima e delle cellule muscolari lisce, con deposito di matrice e fibrosi perivascolare; tale processo porta al restringimento del lume vascolare e possibile obliterazione dello stesso. Con il progredire del danno vascolare, la diminuzione del letto microvascolare della cute e degli organi colpiti causa uno stato di ischemia cronica. Il danno vascolare può essere osservato nel letto ungueale con la videocapillaroscopia, che dimostra una progressiva scomparsa del microcircolo, accompagnata dalla comparsa di evidenti dilatazioni e tortuosità dei capillari superstiti. A livello cutaneo i capillari residui possono proliferare e dilatarsi formando teleangectasie evidenti.

Il danno alla cellula endoteliale determina una condizione che favorisce la vasocostrizione e l'ischemia tissutale. L'endotelio danneggiato, infatti produce ridotte quantità di prostaciclina, un

importante vasodilatatore e inibitore dell'aggregazione piastrinica. In seguito all'interazione con l'endotelio danneggiato, le piastrine si attivano e rilasciano PDGF, che ha proprietà chemiotattiche e mitogeniche per le cellule muscolari lisce e per i fibroblasti, così come il TGF- β che stimola la sintesi di collagene da parte dei fibroblasti. Queste ed altre citochine inducono la fibrosi progressiva dell'intima, dell'avventizia e del tessuto perivascolare. Nei pazienti con SSc l'endotelina-1, che ha un'azione vasocostrittrice, è aumentata. E' stato proposto che l'endotelio vascolare sia bersaglio dell'immunità cellulomediata, come dimostrato dal fatto che la laminina e il collagene tipo IV, componenti della membrana basale endoteliale, inducono l'attivazione in vitro dei linfociti dei pazienti con SS.

Negli stadi precoci un infiltrato cellulare mononucleato, costituito prevalentemente da cellule T helper attivate (tipo Th2), circonda i piccoli vasi sanguigni nel derma. Successivamente, infiltrati di cellule mononucleate si ritrovano nelle aree di cute macroscopicamente indenni adiacenti alle sedi di fibrosi. I macrofagi sono presenti in quantità aumentata negli infiltrati delle lesioni sclerodermiche e, una volta attivati, secernono diversi importanti fattori tra cui IL-1, capace di stimolare la proliferazione dei fibroblasti e la sintesi del collagene;

IL-6 che favorirebbe il rilascio di inibitore tissutale delle metalloproteinasi limitando così la digestione del collagene; fibronectina, una proteina della matrice ad alto peso molecolare che funge da agente chemiotattico e da mitogeno per i fibroblasti; TGF- β e PDGF.

E' stato dimostrato che il TGF- β induce l'espressione dei recettori per il PDGF sui fibroblasti sclerodermici (ma non sui fibroblasti di individui normali) e che, insieme al PDGF stimola la proliferazione dei fibroblasti.

I fibroblasti dei pazienti con SSc sembrano essere in uno stato di attivazione permanente e questo è in parte dovuto alla stimolazione autocrina e paracrina svolta dal TGF- β e dal fattore di crescita del connettivo (CTGF). Si pensa che queste cellule attivate rappresentino una sottopopolazione espansa di fibroblasti che esprimono in maniera costitutiva un maggior numero di geni per la matrice del collagene. In alcuni studi su pazienti con SSc è stata riscontrata una sottopopolazione di fibroblasti capaci di produrre quantità di collagene due o tre volte superiori rispetto ad altre cellule provenienti dallo stesso tessuto. Un piccolo numero di fibroblasti esprime invece livelli aumentati di mRNA per il collagene IV e VII (componente predominante delle fibrille di ancoraggio che stabilizza l'adesione

della membrana basale al derma sottostante). I macrofagi e i fibroblasti secernono PDGF e TGF- β , le cellule T attivate producono TGF- β .

Il TGF- β stimola la produzione di CTGF da parte dei fibroblasti; questo fattore di crescita a sua volta, stimola la proliferazione dei fibroblasti e la sintesi di proteine della matrice extracellulare, compreso il collagene.

In conclusione, il TGF- β sembra rivestire un ruolo essenziale nel mediare la fibrosi nella SSc, stimolando la proliferazione dei fibroblasti e la sintesi di proteine della matrice extracellulare

CLINICA

Le due principali varianti della sclerodermia (SSc) sono la SSc localizzata e la SSc sistemica.

La SSc localizzata si distingue a sua volta nelle forme morphea e lineare. La morphea si manifesta con indurimenti localizzati della cute, osservabili con maggiore frequenza al tronco, ma che possono interessare qualunque segmento corporeo.

La sclerodermia lineare, forma più frequente nei bambini, colpisce aree di cute estese con possibile interessamento della muscolatura sottostante.

La diagnosi viene fatta sulla base del caratteristico aspetto della cute e si può ricorrere alla biopsia cutanea per la certezza diagnostica. Nella sclerodermia localizzata non vi è solitamente coinvolgimento degli organi interni e gli esami del sangue sono normali.

La sclerosi sistemica viene distinta nelle seguenti forme:

- SSc limitata (70% dei pazienti), che è la forma caratterizzata da sclerosi cutanea distale (al di sotto delle ginocchia, al di sotto dei gomiti, e non colpisce il torace), una lunga storia di fenomeno di Raynaud antecedente la diagnosi e dalla presenza di anticorpi circolanti anti-centromero (positivi nel 70% dei pazienti). La tipica forma di manifestazione consiste nella sindrome CREST di cui si tratterà di seguito. L'ipertensione polmonare spesso complica il decorso della malattia.
- SSc diffusa (30% dei pazienti), che è caratterizzata dal coinvolgimento prossimale della pelle, con possibile estensione al torace. Il coinvolgimento cutaneo avviene contemporaneamente alla comparsa del fenomeno di Raynaud.

Gli autoanticorpi anti-topoisomerasi sono presenti nel 30% dei pazienti, mentre gli autoanticorpi anti-centromero sono solitamente assenti.

- SSc sine scleroderma, una grave forma di sclerodermia in cui vengono colpiti gli organi interni senza che ci sia un coinvolgimento cutaneo;
- SSc overlap in cui sono presenti le caratteristiche cliniche di più connettiviti (6).

Nella sclerodermia c'è positività per specifici autoanticorpi quali anticorpi anti nucleo (ANA), tra cui è caratteristico l'anti-topoisomerasi 1, detto anche anti-Sc170 (positivo nel 40% dei pazienti con sclerosi sistemica diffusa); anticorpi anti-centromero presenti nel 60-80% dei pazienti con sclerosi cutanea limitata e sindrome CREST. Il termine CREST è in realtà un acronimo in cui si indica con la lettera C la calcinosi, ovvero la presenza di depositi di calcio nei tessuti; con la lettera R il fenomeno di Raynaud; con la lettera E la dismotilità esofagea; con la lettera S la sclerodattilia, ovvero l'ispessimento e l'indurimento della cute delle dita; con la lettera T le teleangectasie, che consistono in dilatazione di piccoli gruppi di vasi sulla cute.

Il fenomeno di Raynaud, consiste in una vasocostrizione episodica delle piccole arterie e arteriole dermiche delle dita delle mani o dei piedi e, talvolta della punta del naso e dei padiglioni auricolari. Questi episodi sono evocati dall'esposizione al freddo, dalle vibrazioni e da stress emotivi. I pazienti riferiscono pallore e/o cianosi locale seguiti da arrossamento nella fase di rivascularizzazione. Il pallore e la cianosi si associano a raffreddamento e intorpidimento delle dita delle mani o dei piedi, mentre l'arrossamento è accompagnato da dolore e parestesie. Il fenomeno di Raynaud può precedere di parecchi mesi o anni le manifestazioni cutanee. Queste ultime consistono in un'iniziale tumefazione delle dita, delle mani e più raramente di avambracci, piedi, volto, mentre le estremità inferiori sono relativamente risparmiate. La cute diventa gradualmente più rigida, ispessita prevalentemente alle estremità distale, e infine, strettamente aderente al sottostante tessuto sottocutaneo. La rigidità impedirà progressivamente l'estensione delle dita e si svilupperanno contratture in flessione. Possono poi insorgere ulcerazioni sulla superficie volare della punta delle dita e in corrispondenza di prominenze ossee come gomiti, malleoli e superfici estensorie delle articolazioni interfalangee prossimali delle mani. Tali ulcere possono secondariamente infettarsi.

Possono essere presenti iperpigmentazione della cute delle estremità e del volto, con aree di ipopigmentazione simili alla vitiligine in corrispondenza di sopracciglia, cuoio capelluto e tronco. Il mantenimento del pigmento intorno ai follicoli piliferi conferisce alla cute un tipico aspetto a “sale e pepe”. La cute perde la componente pilifera, il sebo e le ghiandole sudoripare, diventando secca e ruvida. L’interessamento del volto determina assottigliamento delle labbra, appianamento delle rughe cutanee con perdita della mimica facciale e microstomia che rende difficile l’alimentazione.

Le manifestazioni gastroenteriche sono più frequentemente a carico dell’esofago (discinesie esofagee), del tenue (riduzione della motilità), del crasso (con stipsi). Possono inoltre svilupparsi teleangectasie nella parete gastrica e intestinale ed essere causa di sanguinamento gastrointestinale.

L’interessamento cardiaco si manifesta con la miosite, la fibrosi cardiaca, le coronaropatie, l’insufficienza cardiaca, anomalie della conduzione e pericardite. Sono possibili effetti cardiaci indiretti, ovvero secondari all’interessamento di altri organi, come avviene nell’ipertensione polmonare e nella crisi renale. I sintomi e i segni dell’interessamento cardiaco nei pazienti con SSc sono vari. In

pazienti con segni di insufficienza cardiaca di sinistra, congestione polmonare ed alta pressione di riempimento del ventricolo sinistro, i più comuni sintomi sono dispnea da sforzo, dispnea notturna e/o ortopnea. Pazienti con ipertensione polmonare e insufficienza cardiaca presentano un progressivo accorciamento del respiro, epatomegalia ed ascite. Nei casi di insufficienza del cuore destro, in assenza di coinvolgimento del cuore sinistro, i pazienti generalmente non lamentano ortopnea o dispnea notturna. In pazienti con severa ipertensione polmonare, sincope e morte cardiaca improvvisa possono essere il risultato di aritmie o insufficienza cardiaca acuta di destra. Altri segni di interessamento cardiaco sono simili ai segni d'ischemia del miocardio, con dolore toracico e dispnea. La presenza di interessamento cardiaco in SSc è spesso sottostimata a causa della natura occulta dei segni e dei sintomi e a causa dei metodi diagnostici utilizzati. Studi recenti suggeriscono che l'evidenza clinica dell'interessamento cardiaco dovrebbe esser riscontrata nel 20-25% dei pazienti con SSc. Studi autoptici hanno dimostrato che la fibrosi miocardica e la pericardite sono le alterazioni più frequenti, ma come tutti gli studi autoptici, questi risultati rappresentano pazienti in stadi della malattia più avanzati. Sono stati utilizzate altre indagini

diagnostiche per lo studio cardiaco in pazienti viventi, come la scintigrafia con tallio, la tomografia computerizzata ad emissione di fotoni (SPECT) e l'ecocardiografia. La scintigrafia con tallio ha dimostrato anomalie della funzionalità del ventricolo sinistro secondarie a fibrosi miocardica.

La maggior parte dei pazienti con SS diffusa ha manifestazioni cardiache.

L'insufficienza renale è una delle principali cause di morte in corso di sclerodermia, e colpisce con maggiore frequenza i pazienti con sclerodermia cutanea diffusa. Vi è un significativo rischio di danno renale nei pazienti che nei primi 2 o 3 anni di malattia presentano un ispessimento cutaneo progressivo e rapido. Il danno renale si manifesta con ipertensione maligna, conseguenza dell'iperplasia dell'intima delle arterie interlobulari e arcuate e che può progredire rapidamente verso l'insufficienza renale. Questi pazienti presentano encefalopatia ipertensiva con grave cefalea, retinopatia, sincope e insufficienza ventricolare sinistra. Ematuria e proteinuria sono seguite da oliguria e insufficienza renale. La crisi ipertensiva è determinata dall'attivazione del sistema renina-angiotensina(8).

TERAPIA

La SSc non può essere guarita, ma il trattamento della patologia d'organo contribuisce a ridurre i sintomi e a migliorare la funzionalità. A causa della variabilità del decorso e della gravità della sclerodermia nelle varie espressioni cliniche, l'efficacia della terapia farmacologica è di difficile valutazione (42). Sono stati usati vari farmaci con proprietà antifibrotiche e/o immunosoppressivi senza benefici consistenti, quali la D-penicillamina, la colchicina, l'IFN- γ . Uno studio randomizzato che comparava alte dosi di D-penicillamina (1000 mg al giorno) con basse dosi (125 mg a giorni alterni) dello stesso farmaco in pazienti con SSc diffusa non ha dimostrato significative differenze tra i due gruppi per quanto riguarda l'insorgenza di danno renale, l'ispessimento cutaneo e la mortalità. Questo studio non ha paragonato i pazienti trattati con basse dosi di D-penicillamina con quelli trattati con placebo. E' possibile che tale farmaco, a basse dosi, possa avere effetti benefici nella SSc, ma il suo valore terapeutico rimane in discussione.

Numerosi agenti immunosoppressivi sono stati utilizzati nella SSc sulla base delle anomalie immunologiche e cellulari dimostrate nella malattia. Il risultato della terapia immunosoppressiva è stato

deludente, e ad oggi nessun farmaco si è dimostrato chiaramente efficace nella soppressione o regressione della malattia.

I glucocorticoidi non sono efficaci per le manifestazioni cutanee, ma brevi cicli del farmaco a bassa dose possono essere utilizzati nei pazienti con alveolite precoce in fase attiva.

Il trattamento del fenomeno di Raynaud si basa sull'uso di farmaci che bloccano la vasocostrizione simpatica, quali la reserpina, l' α -metil-DOPA; i calcio-antagonisti, come la nifedipina e il diltiazem; gli inibitori della fosfodiesterasi, come il sildenafil; le prostaglandine, come l'iloprost per le forme gravi con ulcere digitali (8).

Gli studi di questi anni sulla patogenesi della SSc hanno contribuito all'individuazione di nuovi target terapeutici.

E' stato infatti dimostrato un aumento dei livelli di endotelina-1 (fattore proteico prodotto dalle cellule endoteliali) nei pazienti con SSc sistemica implicata nella genesi dell'ipertensione polmonare e del fenomeno di Raynaud. Ciò ha portato all'utilizzo di molecole capaci di bloccare l'azione dell'endotelina-1, come il bosentan (46).

Il precoce riconoscimento di una alveolite nei pazienti con SSc diffusa può permettere di instaurare un trattamento in grado di rallentare lo

sviluppo di una fibrosi polmonare. Numerosi studi hanno riportato l'effetto positivo della ciclofosfamide (8).

Lo studio di White et al è stato condotto su due gruppi di pazienti con la sclerodermia e l'alveolite. I pazienti del primo gruppo, a cui era stata somministrata la ciclofosfamide, dopo 16 mesi mostravano un miglioramento della FVC, della DLCO e della sopravvivenza (89%). I pazienti del secondo gruppo, cui non era stata somministrata la ciclofosfamide, mostravano una riduzione dell'FVC, della DLCO e della sopravvivenza (71%). Nella figura 5 viene mostrato come la sopravvivenza sia migliore nei pazienti con alveolite in cura con la ciclofosfamide (linea tratteggiata) rispetto ai pazienti con alveolite non trattati (linea continua). I numeri sopra le linee indicano il numero di pazienti a rischio in quel determinato momento (39).

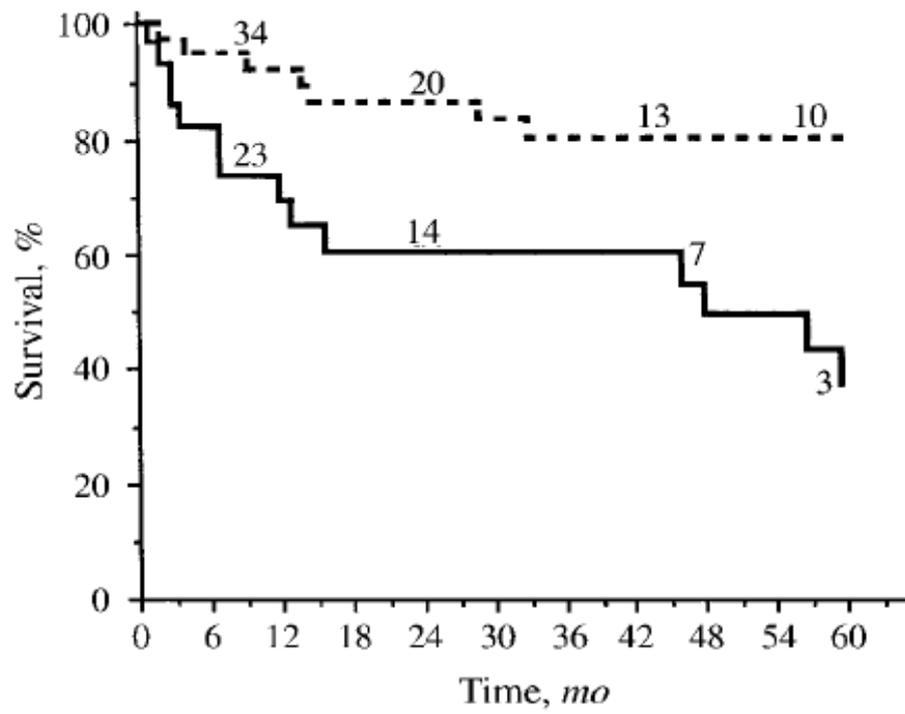


Figura 5 : Studio di White et al, in cui si riporta la percentuale di sopravvivenza in funzione del tempo espresso in mesi.

COINVOLGIMENTO POLMONARE

Il coinvolgimento polmonare nella SSc è molto comune, sia clinicamente che all'autopsia ed ha una cattiva prognosi, infatti le complicanze polmonari sono oggi la prima causa di morte nella SSc (9).

L'interstiziopatia polmonare è la più frequente manifestazione a carico dell'apparato respiratorio, e colpisce il 75% dei pazienti, seguita dall'ipertensione polmonare (PH), che interessa invece fino al 50% dei pazienti. Il coinvolgimento sistemico di solito si manifesta entro 5 anni dalla diagnosi, ma è possibile un ritardo di manifestazione che giustificerebbe un serrato controllo di questi pazienti (11).

La patogenesi del coinvolgimento polmonare nella sclerodermia, è poco compresa. E' stata dimostrata, nelle fasi iniziali della malattia, la presenza di fibroblasti attivati adiacenti ai vasi sanguigni, che esprimono alti livelli di acido ribonucleico messaggero (mRNA) per il collagene di tipo I e III, suggerendo la possibilità di un evento vascolare che medi sia l'attivazione dei fibroblasti che la fibrosi tissutale. Nel sangue dei pazienti con sclerodermia e nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica è stato ritrovato un aumento dei livelli di endotelina-1, un peptide mitogenico ad azione vasocostrittiva che si

crede abbia un importante ruolo nella produzione di collagene e nella fibrosi. Tale aumento potrebbe essere mediato almeno in parte, da citochine (tumor necrosis factor $TNF-\alpha$, transforming growth factor $TGF-\beta$, IL-8) rilasciate dalle cellule alveolari infiammatorie. Inoltre, l'intensa espressione di PDGF da parte del rivestimento endoteliale dei piccoli capillari nella sclerodermia, suggerisce che l'endotelina agisca in sinergia con altre citochine e fattori di crescita per portare all'attivazione dei fibroblasti. Esistono diverse evidenze in accordo alle quali l'alveolite (accumulo di cellule infiammatorie ed immunitarie nelle strutture alveolari) precede il danno polmonare e potrebbe essere il primo passo del processo che porta alla fibrosi. L'alveolite nella sclerodermia è caratterizzata da un accumulo di macrofagi alveolari attivati, linfociti, neutrofili ed eosinofili. Il lavaggio bronco alveolare (BAL) di questi pazienti rivela una linfocitosi che si presenta con maggiore frequenza prima o subito dopo la comparsa dei sintomi polmonari. Il processo infiammatorio può danneggiare la matrice extracellulare del polmone e dare inizio ai processi riparativi. Le cellule infiammatorie, specialmente i neutrofili e gli eosinofili, sono capaci di indurre un danno a carico delle strutture polmonari normali tramite il rilascio di specie ossidanti reattive e di

enzimi proteolitici e possono anche attivare il sistema della coagulazione (sono presenti livelli aumentati di plasminogeno attivato nel BAL) rilasciando vari mediatori responsabili del reclutamento e dell'accumulo dei fibroblasti.

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE

L'interstiziopatia polmonare può rappresentare sia una complicanza, sia la prima manifestazione della sclerodermia, mimando la fibrosi polmonare idiopatica.

Le prime modificazioni includono edema interstiziale ed infiammazione delle pareti alveolari con raccolta di cellule mononucleate e di neutrofili, che portano ad una combinazione di reazione infiammatoria e concomitante proliferazione dei fibroblasti. Si possono osservare inoltre numerose piccole cisti che derivano dal progressivo assottigliamento e dalla progressiva rottura delle pareti alveolari associata con l'estesa fibrosi interstiziale e peribronchiale.

L'inizio del coinvolgimento polmonare è progressivo ed i sintomi polmonari raramente precedono la sclerodermia. Le manifestazioni più comuni della fibrosi polmonare sono rappresentate da dispnea da sforzo e tosse non produttiva. La dispnea potrebbe esser presente in pazienti senza evidenza radiologica di fibrosi polmonare, suggerendo la presenza di una malattia vascolare polmonare. All'esame obiettivo del torace il segno rappresentativo è rappresentato dalla presenza di rumori umidi di tipo "a velcro" alle basi polmonari (11).

La severità della prognosi impone, al momento della diagnosi di sclerodermia, l'esecuzione di test di funzionalità polmonare, quali la spirometria, la DLCO, il test del cammino (6).

Gli esami di funzionalità respiratoria hanno una grande importanza per la diagnosi e per la determinazione dell'impatto clinico della patologia. Il coinvolgimento polmonare è definito da una riduzione dell'FVC sotto l'80% del teorico e da una riduzione della DLCO sotto il 75% del teorico.

La spirometria, nelle fasi iniziali della malattia, registra volumi polmonari dinamici nella norma, mentre nelle fasi avanzate mostra un deficit ventilatorio restrittivo. Una modesta componente ostruttiva è riscontrabile in una minoranza di pazienti. Si registra inoltre una riduzione della capacità di diffusione alveolo capillare rispetto ai valori attesi.

La presenza di una riduzione precoce del FVC è per molti autori il più importante fattore di rischio per la progressione dell'interstiziopatia (12).

Nello studio di Sotiris et al, è stato dimostrato che i valori di FVC misurati entro 3 anni dalla diagnosi di sclerodermia, possono essere predittivi della alterazione della funzionalità polmonare. Pazienti con

una FVC normale a tre anni dalla diagnosi di sclerodermia (FVC>80% del predetto), presentano una maggiore possibilità di conservare la propria funzionalità polmonare rispetto ai pazienti con un FVC ridotto misurato nello stesso momento (FVC<80% del predetto). In contrapposizione, i valori di FVC ottenuti tardivamente durante il decorso della malattia non hanno un valore predittivo.

Nella figura 6 viene illustrato come, i pazienti con FVC<80% del teorico a tre anni dalla diagnosi, abbiano una probabilità inferiore di mantenere i valori di DLCO nella norma, essendo i valori di DLCO i migliori indicatori del deterioramento polmonare. Con la linea continua sono indicati i pazienti con FVC>80%, con la linea tratteggiata i pazienti con FVC<80%.

E' quindi possibile concludere che la FVC misurata entro tre anni dalla comparsa della sclerodermia è un indice predittivo indipendente del deterioramento della funzionalità polmonare nei pazienti con Sc.

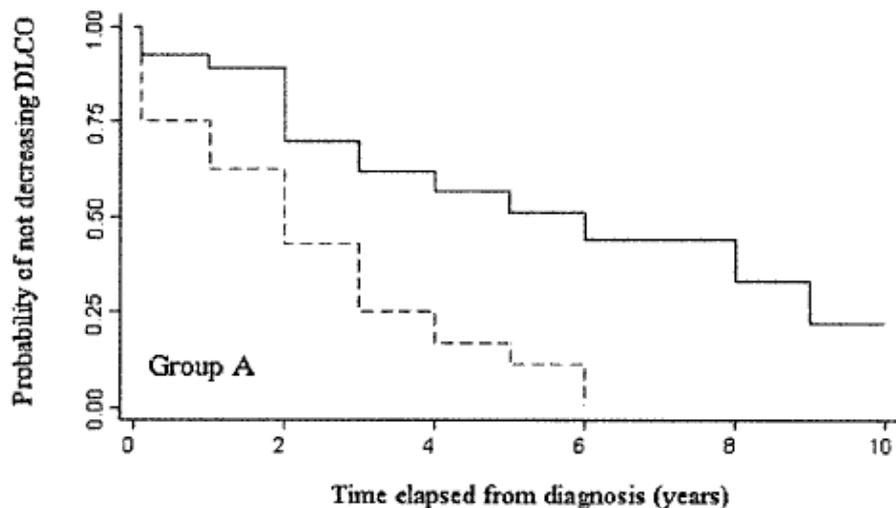


Figura 6: Studio di Sotiris et al, in cui si riporta la probabilità che la DLCO rimanga normale in funzione del tempo (espresso in anni) trascorso dalla diagnosi.

Il test del cammino (6MWT) è un semplice test da sforzo che consente di misurare la distanza che un paziente può coprire camminando velocemente per sei minuti lungo un corridoio e contemporaneamente, attraverso l'ausilio del pulsossimetro, si può rilevare la saturazione dell'emoglobina (SpO₂). In questo modo è possibile valutare in modo indiretto la risposta dei vari organi ed apparati che sono coinvolti nell'esercizio fisico, includendo i polmoni, il cuore, la circolazione periferica, il sangue, le unità neuromuscolari e il metabolismo dei muscoli. Il test può essere interrotto per insorgenza di dolori muscolari, o in presenza di significativa desaturazione dell'emoglobina, o per eccessivo senso di affaticamento nel paziente.

Sono stati effettuati numerosi studi sul test del cammino in pazienti con interstiziopatia polmonare da SSc, tra cui lo studio di Hallstrand T.S. et al (20) in cui si dimostra una correlazione tra i valori della DLCO e la saturazione dell'emoglobina alla fine dell'esercizio fisico, e tra la DLCO e la velocità di cammino rilevata al 6MWT, come mostrato nella figura 7.

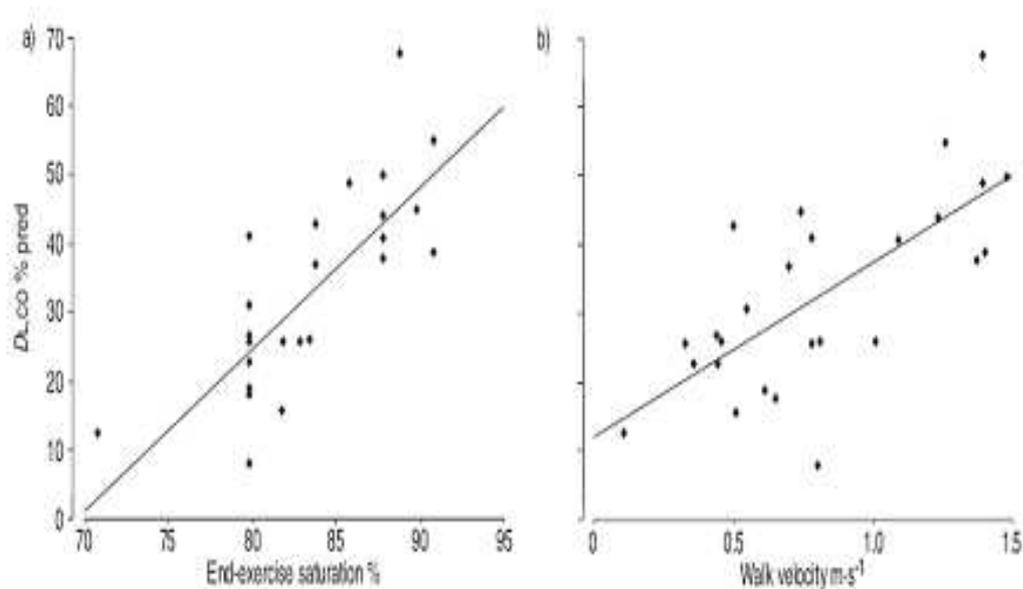
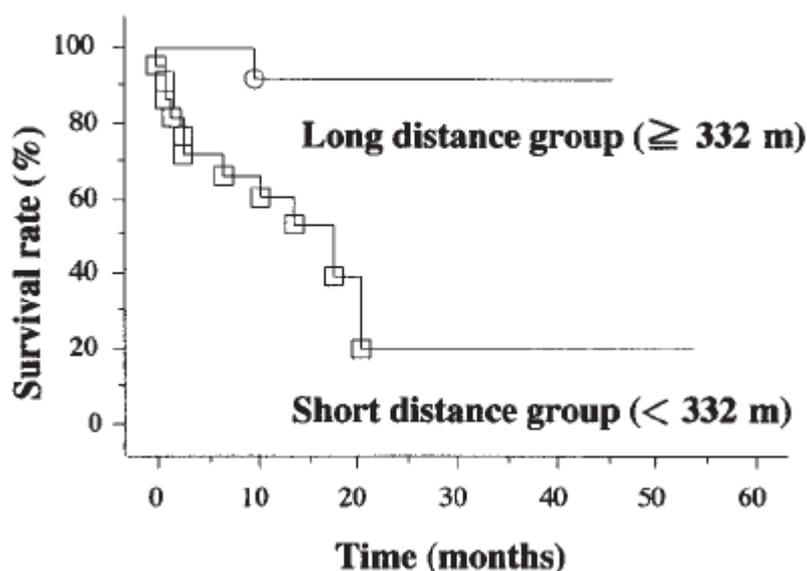


Figura 7: Studio di Hallstrand et al, in cui si riporta la percentuale di DLCO predetta in funzione della percentuale di saturazione a fine esercizio (a sinistra) e in funzione della velocità del passo (a destra).

Inoltre nello studio di Miyamoto, Nagaya, Satoh, et al è stato dimostrato che i pazienti con SSc e ipertensione polmonare che percorrono una distanza inferiore a 332 metri al test del cammino, hanno una probabilità di sopravvivenza inferiore rispetto ai pazienti

che hanno percorso una distanza maggiore, come indicato nel grafico seguente. La distanza percorsa al test del cammino è quindi, un indicatore prognostico nei pazienti con SSc e ipertensione polmonare (24).



Altro esame fondamentale per la definizione dell'interessamento polmonare in corso di Sclerodermia è la tomografia computerizzata ad alta risoluzione, esame molto specifico e sensibile nell'individuare le lesioni polmonari e la loro estensione. Ha inoltre un ruolo significativo nella caratterizzazione dell'entità del coinvolgimento polmonare in corso di SSc (11).

Numerosi studi condotti su pazienti con SSc hanno consentito la tipizzazione delle lesioni più frequentemente riscontrate alla HRCT,

costituite dalle opacità a vetro smerigliato (GGO), dall'ispessimento reticolare dell'interstizio, dalle bronchiectasie da trazione e dalle microcisti a favo d'ape (HCs) come riportato nella tabella seguente.

HRCT Findings	Frequency %
Any GGOs	90.1
pGGOs†	49.4
Fibrosis†	92.9
HCs†	37.2
Nodules	0.6
Bronchiectasis	2.5
Mediastinal lymph node enlargement	1.8
Pleural thickening	3.7
Pulmonary artery enlargement	1.8
Emphysema	1.2
*Total No. of participants randomized,	162.
†Number of participants who had a consensus reading performed	

Per opacità a vetro smerigliato si intende la presenza di zone ad aumentata attenuazione del polmone senza distorsione architetturale, mentre le bronchiectasie sono dilatazioni dei bronchi indotte dalla trazione esercitata dalle aree di indurimento parenchimale. Le microcisti a favo d'ape sono delle lesioni cistiche piene di aria e

caratterizzate da pareti ispessite con dimensioni comprese tra i 3 millimetri e i 3 centimetri di diametro.

Le anomalie prevalgono a livello delle regioni basali e delle regioni sub pleuriche dei polmoni e sono presenti contemporaneamente opacità reticolari e vetro smerigliato con honeycombing. Le opacità a vetro smerigliato sono di solito le anomalie predominanti.

Il tipo di lesioni descritte e la loro disposizione sono compatibili con il pattern di fibrosi polmonare NSIP, anche se, la presenza di cisti a favo d'ape sembrerebbe essere compatibile con un quadro di UIP, cosicché è possibile concludere, in accordo allo studio di Goldin, Lynch et al, che i pazienti con fibrosi polmonare associata a SSc abbiano un pattern misto di UIP-NSIP.

Nella sezione ottenuta a livello della cupola epatica della scansione della figura 8a, si osservano aree irregolari di vetro smerigliato e bronchiectasie da trazione; nella figura 8b, si nota l'ispessimento uniforme e diffuso dell'interstizio, mucina intralveolare e infiltrato cellulare infiammatorio.

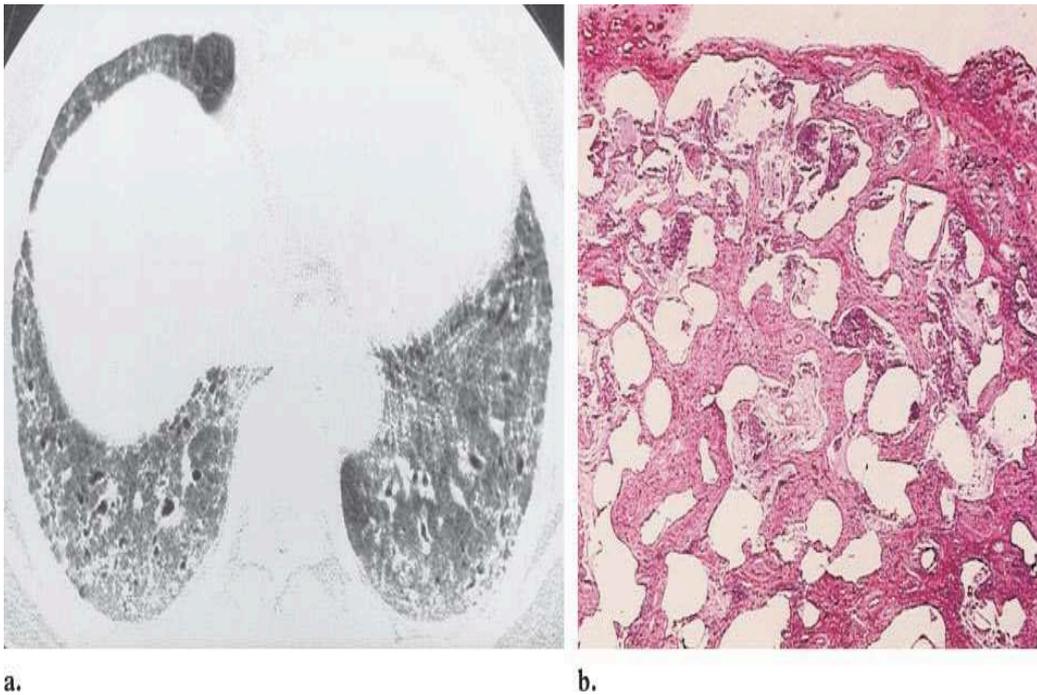


Figura 8.

L'estensione della fibrosi polmonare accertata dalla HRCT, potrebbe avere un ruolo predittivo sul decorso della fibrosi polmonare e sulla risposta alla terapia, anche se attualmente l'uso della HRCT è esclusivamente volta alla valutazione dell'estensione e della gravità dell'interessamento polmonare (13).

Il lavaggio bronco alveolare (BAL) è una tecnica che consente il recupero di cellule e soluti presenti sulla superficie epiteliale del tratto respiratorio distale tramite l'uso del broncoscopio. Diversi studi hanno evidenziato come pazienti con positività per gli anticorpi anti Scl-70

abbiano una maggiore probabilità di mostrare alterazioni nella conta cellulare del BAL (25).

Oggi si ritiene che il BAL possa avere una grande utilità per lo studio della patogenesi della sclerodermia, ma la sua utilità clinica rimane in dubbio, cosicché non viene raccomandata per una valutazione di routine o per la gestione del paziente (10).

Di particolare interesse è lo studio di Witt et al, in cui è stato provato che, i pazienti con SSc ed un referto di granulocitosi al lavaggio bronco alveolare, mostrano una riduzione della capacità di diffusione alveolo capillare significativa rispetto ai pazienti con una conta cellulare normale al BAL. Dal momento che la riduzione della DLCO è un indice sensibile del deterioramento della funzionalità polmonare, è possibile concludere che la granulocitosi riscontrata al BAL è indicativa di un deterioramento della funzionalità polmonare (25).
(figura 9)

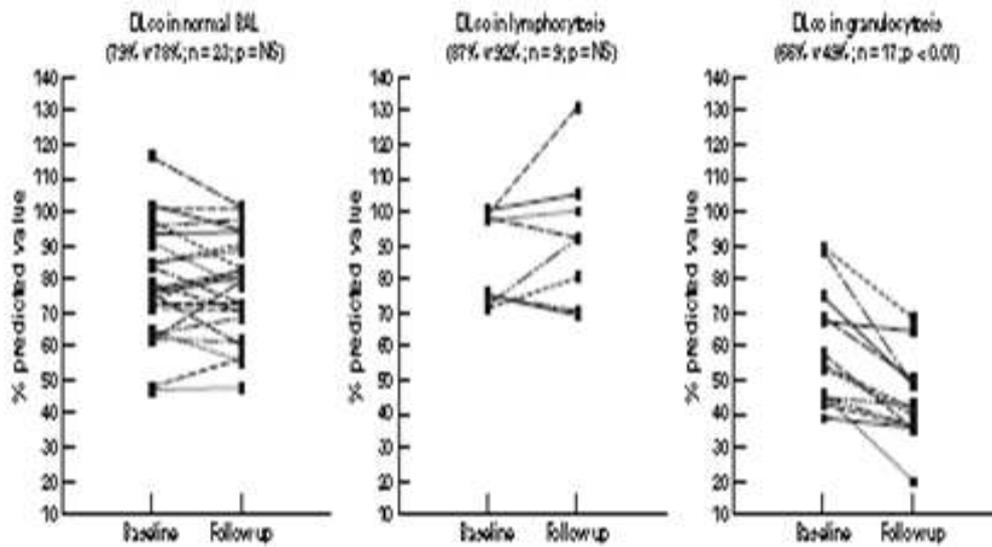


Figura 9: Valori di DLCO in pazienti con BAL normale, con linfocitosi o granulocitosi al BAL.

Da recenti studi è emerso che in alcuni pazienti con interstiziopatia polmonare associata a sclerodermia, vi è una deficienza relativa di un fattore antifibrotico, il fattore di crescita epatocitario (HGF), soprattutto negli afro-americani in cui la patologia sembra avere un andamento più grave. L'HGF inibisce la fibrosi bloccando gli effetti del fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF) il quale è espresso in maggiori quantità nei fibroblasti dei pazienti con sclerodermia (10).

Nel liquido del lavaggio bronco alveolare dei pazienti con SSc e fibrosi polmonare, è frequente ritrovare alti livelli di citochine quali IL-4, IL-2 prodotte dai linfociti, CCL-2, CCL-4; TNF- α , IL-8, IL-6

prodotte dai monociti-macrofagi. E' stato suggerito che queste citochine siano coinvolte nella patogenesi della fibrosi polmonare associata a SSc, aprendo così la possibilità di individuare nuovi target terapeutici. Nello studio di Schimdt et al, è stato osservato che nel liquido ottenuto dal BAL, l'aumento di CCL-2 è correlato ai parametri di funzionalità polmonari visibili alla HRCT. Sembra infatti che la CCL-2 abbia un effetto favorente la fibrosi polmonare nei pazienti con SSc, in quanto è capace di indurre il rilascio di IL-4 da parte dei linfociti T, citochina coinvolta nella genesi della fibrosi polmonare idiopatica. Inoltre, il coinvolgimento della CCL-2 nella fibrosi è rafforzata dagli studi condotti sulle cavie in cui era stata indotta la fibrosi polmonare mediante somministrazione di bleomicina e nei quali l'assunzione di anticorpi monoclonali anti CCL-2 sembra ridurre o bloccare l'evoluzione della patologia.

Negli studi futuri bisognerà quindi tenere in considerazione il ruolo svolto dalla CCL-2 nella genesi della fibrosi polmonare in pazienti con SSc, in quanto sono possibili nuovi target terapeutici (26).

Nei casi in cui il sospetto diagnostico non trovi conferma dagli esami di funzionalità respiratoria, dalla HRCT, dal BAL, è indicata l'esecuzione della biopsia polmonare.

Gli studi condotti sulle biopsie polmonari hanno dimostrato che la maggior parte dei pazienti con fibrosi polmonare associata a sclerodermia presenta un quadro tipico di NSIP e meno frequentemente di UIP o di altri tipi di interstiziopatia.

Gli studiosi Bouros et al hanno valutato da un punto di vista anatomopatologico le biopsie polmonari provenienti da 80 pazienti con fibrosi polmonare associata a sclerodermia (16). La NSIP classificata a sua volta come NSIP cellulare e NSIP fibrotica, è molto più frequente della UIP o di altri pattern.

ULC (ultrasound lung comets)

Recentemente è stata messa a punto una nuova metodica diagnostica, l'ecografia transtoracica, che consente di localizzare geograficamente e quantificare la severità della fibrosi polmonare attraverso l'identificazione delle cosiddette comete ultrasoniche polmonari (ULC, dall'acronimo inglese ultrasound lung comets).

Le ULC sono un segno ecografico di ispessimento dei setti interlobulari subpleurici, dovuto ad acqua (come nell'edema polmonare) o a tessuto connettivo (come nella fibrosi polmonare).

Agli ultrasuoni, il polmone normale è “nero”, quello moderatamente patologico (con ispessimento dei setti interlobulari) è “bianco-nero” (dove le strisce bianche sono appunto le comete).

Una cometa polmonare, per poter essere considerata come tale, deve avere le seguenti caratteristiche: essere una stria verticale iperecogena, con una stretta origine dalla linea pleurica, che si muove con gli atti respiratori.

Le ULC sono definite come artefatti verticali da riverbero che originano dall'interfaccia parete toracica-polmone e derivanti dall'ispessimento dei setti interlobulari subpleurici, come confermato anche dalle immagini TC. L'aumento di spessore di queste strutture determinerebbe una differenza di impedenza acustica, tale da riflettere il fascio ultrasonoro e generare un primo eco immediatamente sotto la pleura. La formazione completa delle comete, coinvolge il fenomeno fisico della riverberazione. Quando il fascio ultrasonoro viene riflesso da un'interfaccia e ritorna al trasduttore, può succedere che il trasduttore stesso possa funzionare come seconda superficie riflettente: in questo caso gli ultrasuoni di ritorno vengono nuovamente riflessi, ripercorrono il loro primo cammino, colpendo ancora l'interfaccia e quindi ritornano al trasduttore. Pertanto la stessa

scarica di ultrasuoni produce un altro segnale, situato ad una distanza dal trasduttore che è due volte quella percorsa dagli echi originali. Gli echi che producono il secondo segnale, o riverberi, possono essere più deboli degli echi originali. Il confronto con le immagini HRTC consente di visualizzare direttamente le strutture che danno origine alle ULC (Fig 10-11).

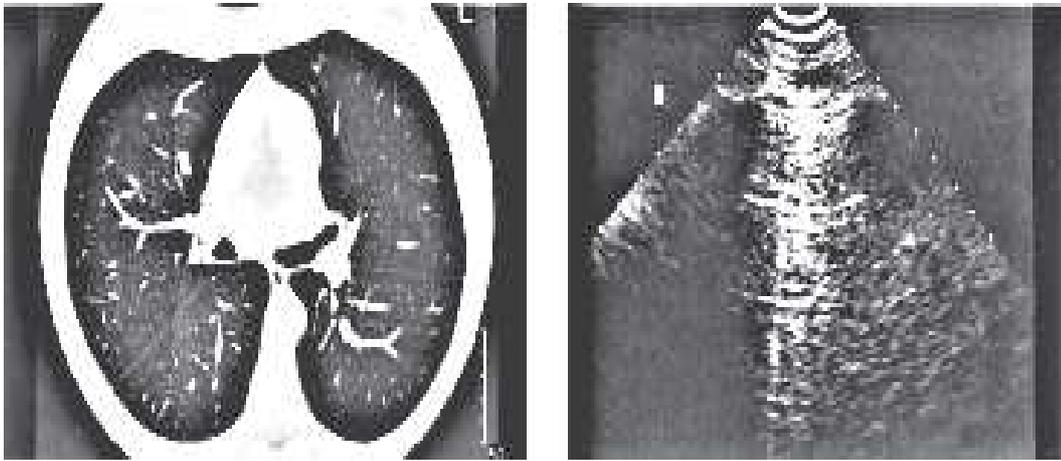


Figura 10: Immagine HRTC ed ecografica a confronto in un polmone normale.

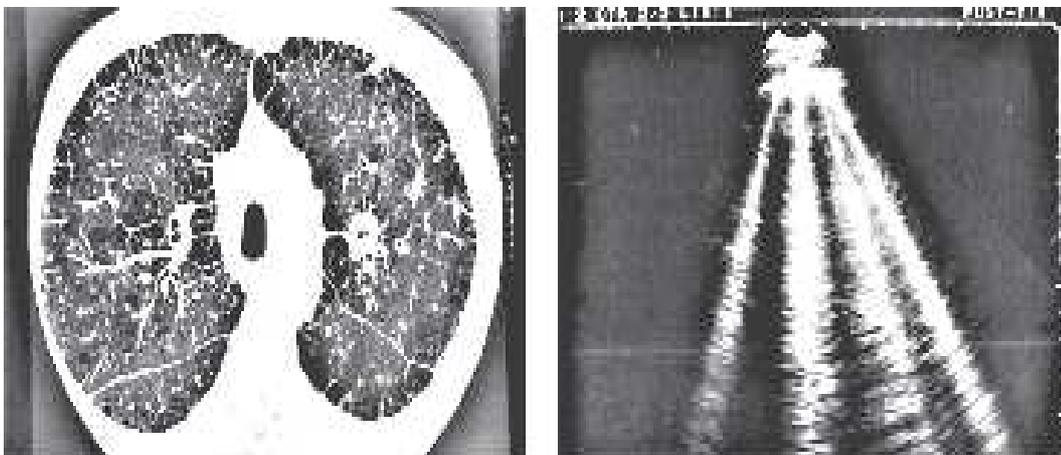


Figura 11: *Immagine HRTC ed ecografica a confronto in un polmone con fibrosi.*

Il lato sottopleurico di un setto ispessito, è troppo sottile per essere visualizzato tramite la riflessione del fascio ultrasonoro, ma è sufficientemente spesso per disturbare il fascio stesso, creando una differenza di impedenza acustica rispetto all'aria circostante, altrimenti assente in presenza di setti normali. L'iniziale riflessione del fascio ultrasonoro crea quindi il fenomeno di riverberazione; l'intervallo di tempo fra ogni riverbero viene interpretato come una distanza, in modo che si generino una serie di pseudo-interfacce molto ravvicinate fra loro, che nell'insieme determinano la tipica immagine a coda di cometa.

Per spiegare la presenza di comete anche in relazione ad aree a vetro smerigliato presenti alla HRTC, una possibile ipotesi che viene formulata è che il gradiente di impedenza acustica sia creato dal mescolarsi ravvicinato di aree sub millimetriche piene di aria e acqua. La diagnosi differenziale fra comete cardiogene, da imbibimento dei setti interlobulari per edema interstiziale e comete pneumogene, da

fibrosi dell'interstizio, può essere effettuata valutandone il diverso comportamento dopo la somministrazione di un diuretico dell'ansa. Le ULC di origine cardiaca presentano una diminuzione numerica dopo somministrazione di diuretico.

Quindi un nuovo e possibile campo di applicazione delle comete toraciche, in ambito reumatologico, potrebbe essere la valutazione della fibrosi polmonare. La semplicità della tecnica, veloce (eseguibile circa in 3 minuti), poco costosa, di facile apprendimento (curva di apprendimento di meno di 10 esami), ripetibile (tecnica priva di radiazioni ionizzanti, senza rischi per il paziente e per l'operatore e senza impatto ambientale), riproducibile (variabilità intra vs interosservatore: 3,1% vs 4,4%), indipendente dalla finestra acustica cardiaca e dal decubito paziente, ne potranno fare una metodica utile in futuro nello studio del polmone sclerodermico.

Il lavoro di Doveri et al., anche se preliminare, suggerisce una possibile correlazione tra numero delle comete ed entità della fibrosi polmonare rilevata alla HRCT. Altri dati sono necessari per confrontare ulteriormente l'accuratezza diagnostica delle due metodiche. L'impiego delle ULC sembrerebbe essere un ausilio utile principalmente nel follow-up e potrebbe affiancare la valutazione

HRTC, nel monitoraggio dell'impegno polmonare dei pazienti con SSc, per evitare di sottoporli ad HRTC seriate (ricordando anche che un esame HRTC del torace corrisponde, come dose radiologica, a 200-300 radiografie del torace) (14).

IPERTENSIONE POLMONARE

DEFINIZIONE

L'ipertensione polmonare arteriosa viene definita come aumento del valore della pressione polmonare superiore a 25 mmHg a riposo, superiore a 30 mmHg sotto sforzo. (8) L'ipertensione arteriosa polmonare può essere causata da un aumento della pressione di riempimento del cuore sinistro in presenza di una normale resistenza vascolare polmonare, da una malattia del parenchima polmonare che determina un aumento della resistenza vascolare polmonare, o da una combinazione di questi fattori iniziali; in ogni caso, che sia dovuta a una malattia cardiaca, polmonare o vascolare, l'ipertensione polmonare è di solito caratteristica di una malattia in stadio avanzato. Da un punto di vista fisiopatologico l'aumento della resistenza vascolare polmonare può essere attribuito all'eccessiva produzione di

fattori di crescita vascolari, a ostruzione meccanica delle arterie polmonari, a ipossia o ad altri stimoli.

Nel tempo si osservano cambiamenti nella circolazione polmonare che determinano un rimodellamento vascolare che può sostenere o favorire l'ipertensione polmonare anche quando il fattore scatenante viene rimosso.

Occasionalmente può accadere che un paziente presenti un marcato aumento della pressione arteriosa polmonare associato a una malattia polmonare ostruttiva o interstiziale, a ipertensione essenziale, a ischemia miocardica o a una valvulopatia.

La capacità del ventricolo destro di adattarsi alla aumentata resistenza vascolare è influenzata da vari fattori, come l'età e la rapidità di sviluppo della ipertensione arteriosa polmonare (15).

La classificazione dell'ipertensione polmonare è stata recentemente ridefinita dalla conferenza di Venezia della WHO ed è riportata nella tabella seguente (16).

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)

1.1. Idiopathic (IPAH)

1.2. Familial (FPAH)

1.3. Associated with (APAH):

1.3.1. Connective tissue disorder

1.3.2. Congenital systemic-to-pulmonary shunts

1.3.3. Portal hypertension

1.3.4. HIV infection

1.3.5. Drugs and toxins

1.3.6. Other (thyroid disorders, glycogen storage disease, Gaucher's disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia, hemoglobinopathies, chronic myeloproliferative disorders, splenectomy)

1.4. Associated with significant venous or capillary involvement

1.4.1. Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)

1.4.2. Pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)

1.5. Persistent pulmonary hypertension of the newborn

2. Pulmonary hypertension with left heart disease

2.1. Left-sided atrial or ventricular heart disease

2.2. Left-sided valvular heart disease

3. Pulmonary hypertension associated with lung diseases and/or hypoxemia

3.1. Chronic obstructive pulmonary disease

3.2. Interstitial lung disease

3.3. Sleep disordered breathing

3.4. Alveolar hypoventilation disorders

3.5. Chronic exposure to high altitude

3.6. Developmental abnormalities

4. Pulmonary hypertension due to chronic thrombotic and/or embolic disease (CTEPH)

4.1. Thromboembolic obstruction of proximal pulmonary arteries

4.2. Thromboembolic obstruction of distal pulmonary arteries

4.3. Nonthrombotic pulmonary embolism (tumor, parasites, foreign material)

5. Miscellaneous

Sarcoidosis, histiocytosis X, lymphangiomatosis, compression of pulmonary vessels (adenopathy, tumor, fibrosing mediastinitis)

Nel primo gruppo (ipertensione polmonare arteriosa) rientrano i seguenti:

- l'ipertensione polmonare arteriosa idiopatica: è una patologia rara con un rapporto maschi:femmine di 1.7:1 ed età media di insorgenza 37 anni. La prevalenza è stimata intorno a 15 casi per milione.
- l'ipertensione arteriosa polmonare familiare: è responsabile del 12% dei casi di ipertensione polmonare idiopatica ed è caratterizzata da trasmissione autosomica dominante, da variabilità del periodo di esordio e da penetranza incompleta. Le caratteristiche cliniche e anatomopatologiche della forma sporadiche e di quella familiare sono identiche. Mutazioni germinative eterozigoti che coinvolgono il gene che codifica per il recettore proteico morfogenetico osseo di tipo II (BMPR II), un membro della super famiglia dei fattori beta di crescita trasformante, sono state riconosciute come base eziologica della ipertensione polmonare familiare. La classe funzionale rimane un importante fattore predittivo di sopravvivenza; i pazienti che appartengono alla classe funzionale IV della New York Heart

Association (NYHA) presentano una sopravvivenza media inferiore a sei mesi (8).

- l'ipertensione polmonare associata a connettiviti, all'ipertensione portale o ad infezione da HIV .

Nel secondo gruppo rientra l'ipertensione polmonare associata a patologie del cuore sinistro e a compressione estrinseca delle vene polmonari.

Nel primo gruppo (ipertensione polmonare associata a malattie dell'apparato respiratorio e/o ipossemia) rientrano la bronco pneumopatia cronica ostruttiva (COPD), le interstiziopatie polmonari e le sindromi delle apnee ostruttive del sonno (OSAS).

Sia nella COPD che nell'interstiziopatia ci sono delle modificazioni nei vasi arteriosi distali polmonari correlate all'ipossia. L'ipossia, infatti, induce una muscolarizzazione dei vasi distali e una ipertrofia delle arterie più prossimali, che è aggravata dalla perdita del parenchima polmonare.

Anche se relativamente lieve, l'entità dell'ipertensione arteriosa (PH) è predittiva per la prognosi dei pazienti con COPD.

L'unico trattamento efficace nei pazienti con COPD e PH è l'aumento della somministrazione dell'ossigeno, che in numerosi studi ha mostrato una riduzione della mortalità.

La maggior parte delle interstiziopatie polmonari aggravate dalla PH nascondono una connettivite. I pazienti senza rilievo diagnostico di connettivite rientrano nel gruppo della fibrosi idiopatica polmonare (17).

Le interstiziopatie più comunemente associate all'ipertensione polmonare includono: le connettiviti correlate alle interstiziopatie, la sarcoidosi, la fibrosi polmonare idiopatica e l'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans.

Nella tabella seguente vengono elencate le varie interstiziopatie correlate alla prevalenza della PH e al tipo di meccanismo patogenetico responsabile.

TABLE 1. Characteristics of Pulmonary Hypertension (PH) Associated With Specific Interstitial Lung Diseases (ILDs)*

Disease	Prevalence of PH†	Potential mechanisms of PH	Comments
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	Unknown; up to 100% in advanced disease	Intrinsic proliferative pulmonary vasculopathy, vascular obstruction/destruction associated with parenchymal fibrosis, hypoxic vasoconstriction and remodeling	PH can be severe and can occur in the absence of advanced parenchymal destruction; PH increases mortality
Connective tissue disease-related ILD	Unknown; 45% in scleroderma-ILD	Vasoconstriction and remodeling, vascular inflammation, in situ thrombosis, thromboembolism, diastolic dysfunction	PH can occur alone or with ILD in patients with connective tissue diseases
Sarcoidosis	5.7%; up to 73.8% in advanced disease	Vascular obstruction/destruction associated with parenchymal fibrosis, granulomatous vasculopathy, extrinsic compression of large pulmonary arteries by lymphadenopathy, systolic or diastolic dysfunction	PH is associated with lower pulmonary function measurements and advanced radiographic changes, but PH can be seen in the absence of parenchymal fibrosis; PH increases mortality in patients awaiting lung transplantation
Idiopathic pulmonary fibrosis	Up to 84%	Vascular obstruction/destruction associated with parenchymal fibrosis, hypoxic vasoconstriction and remodeling, possible intrinsic vasculopathy	Systolic PAP correlates inversely with DLCO measurement but not with spirometric values; PH increases mortality
Pneumoconioses	Unknown	Vascular obstruction/destruction associated with parenchymal fibrosis, hypoxic vasoconstriction and remodeling	PH tends to correlate with the severity of parenchymal abnormalities

Da un punto di vista patogenetico, l'ipertensione polmonare è provocata generalmente da un rimodellamento vascolare e da una vasocostrizione cronica ipossica polmonare. Questo rimodellamento vascolare coinvolge le pareti arteriose polmonari e include l'ispessimento dell'intima e ipertrofia della tonaca media. Altri possibili meccanismi sono rappresentati dall'ostruzione vascolare o dalla distruzione progressiva del parenchima polmonare dovuta alla fibrosi, infiammazione vascolare e fibrosi perivascolare.

Le cellule dell'endotelio polmonare producono numerosi mediatori vasoattivi (NO, prostaciclina ed endotelina) che modulano il tono vasale polmonare, la proliferazione delle cellule muscolari vascolari e il rimodellamento vascolare. Ad esempio l'endotelina-1 è un vasocostrittore che agisce anche inducendo la formazione di matrice extracellulare (azione pro-fibrotica). L'ipossia provoca un aumento dei livelli di endotelina-1 nel plasma; infatti è stato ritrovato un aumento dei livelli di endotelina-1 nel sangue di pazienti con interstiziopatia polmonare, in particolare in quelli con ipertensione polmonare.

Differenti meccanismi possono contribuire allo sviluppo della PH nei pazienti con ILD; ad esempio(30) Fartoukh et al hanno descritto una vasculopatia polmonare proliferativa che coinvolge la tonaca muscolare delle arterie nella istiocitosi X (18).

DIAGNOSI

La storia naturale è incerta in quanto l'ipertensione polmonare può essere inizialmente asintomatica. Poiché il sintomo predominante è la dispnea, la malattia è diagnosticata in una fase avanzata. Altri sintomi frequenti sono astenia, angina pectoris, che può riflettere una ischemia

del ventricolo destro, sincope, presincope e edemi periferici. L'esame obiettivo evidenzia un aumento della pressione venosa giugulare, un polso carotideo di ampiezza ridotta, un aumento della componente polmonare del secondo tono e un quarto tono udibile in mesocardio. Negli stadi più avanzati tendono a manifestarsi cianosi periferica e/o edemi declivi.

La radiografia del torace evidenzia un aumento di calibro delle arterie polmonari centrali. L'elettrocardiogramma mostra una deviazione a destra dell'asse cardiaco e ipertrofia ventricolare destra. L'ecocardiografia rileva un ingrandimento del ventricolo e dell'atrio destro, una riduzione delle dimensioni del ventricolo destro e un jet di rigurgito tricuspидale che può essere utilizzato per stimare la pressione sistolica del ventricolo destro. Le prove di funzionalità polmonare sono utili per documentare una patologia ostruttiva o restrittiva delle vie aeree. L'ipossemia e un'anomala capacità di diffusione del CO sono riscontri comuni nell'ipertensione polmonare.

La possibilità di stimare in modo non invasivo la pressione polmonare (PAP) è dovuta all'applicazione di Hatle e Angelsen nei primi anni '80. Il razionale della stima Doppler della PAP è dovuto ai seguenti fattori:

1. la variazione in frequenza del segnale Doppler retro diffuso dai globuli rossi in movimento permette l'acquisizione della velocità istantanea massima attraverso gli orifizi valvolari da cui è possibile derivare il gradiente di pressione tra camere cardiache o sezioni del circolo (equazione di Bernoulli)
2. le velocità massime istantanee del jet di rigurgito tricuspideale e del jet di rigurgito tele diastolico polmonare riflettono con accuratezza i gradienti pressori massimi esistenti tra VD ed atrio destro e tra VD ed arteria polmonare
3. è possibile ricavare il valore delle PAP sistolica (PAPS) e diastolica (PAPD) sommando i rispettivi gradienti pressori alla pressione atriale destra, il cui valore può essere ottenuto con approccio subcostale valutando la reattività respiratoria della vena cava inferiore, nella porzione del vaso più vicina all'imbocco dell'atrio destro (Fig. 7). Questa stima implica la misurazione del diametro cavale durante una normale respirazione e durante un'inspirazione forzata, determinandone poi la variazione percentuale.

La velocità sistolica di rigurgito tricuspideale permette la stima del gradiente pressorio sistolico tra VD ed atrio destro. La misura della

pressione sistolica del VD si ottiene sommando il valore della pressione atriale destra al gradiente derivato dalla velocità di rigurgito tricuspidale (Fig. 12).

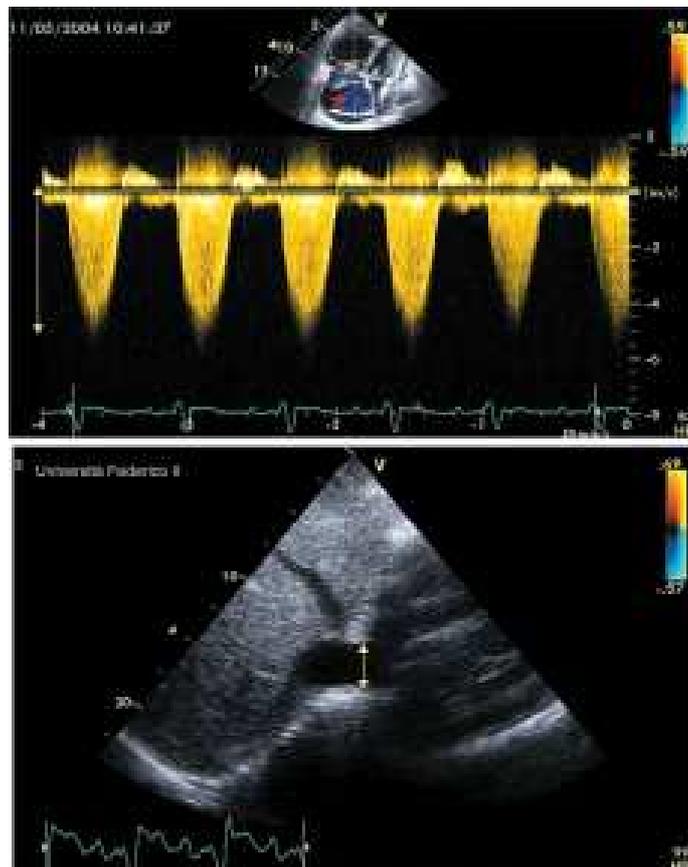


Figura 12: Stima della pressione arteriosa polmonare sistolica mediante il grado dell'insufficienza tricuspidale con Doppler ad onda continua. Nel pannello superiore determinazione del grado di insufficienza valvolare tricuspidale e del gradiente pressorio retrogrado mediante Doppler ad onda continua sovrapposto

al segnale color del rigurgito valvolare in sezione apicale 4 camere. Nel pannello inferiore determinazione del diametro della vena cava inferiore nella porzione adiacente all'atrio destro in sezione subcostale. Il diametro della vena cava inferiore deve essere misurato durante una normale respirazione e durante un'inspirazione forzata: la differenza percentuale dei due diametri permette di stimare il livello della pressione atriale destra.

In assenza di patologie ostruttive coinvolgenti l'efflusso del VD, la valvola polmonare o la regione sopravalvolare, la PAPS è assimilabile a quella in VD e può dunque essere misurata con le tecniche atte alla stima della pressione sistolica del VD. Il gradiente pressorio correla molto bene con i gradienti pressori misurati in modo invasivo. Sommando al gradiente sistolico atrioventricolare così ottenuto i valori di pressione atriale destra, si ottiene la PAPS.

Il Gold standard per la misurazione della PAPS resta comunque il cateterismo cardiaco. Questo esame, sebbene invasivo, è essenziale per una accurata misurazione della PAPS, della gittata cardiaca e della pressione di riempimento del ventricolo sinistro. A causa della difficoltà di valutare con precisione la pressione di incuneamento capillare polmonare in pazienti con vasculopatia polmonare, è preferibile un cateterismo del cuore sinistro per identificare un aumento della pressione tele diastolica ventricolare sinistra come causa della PH. E' raccomandato che ,durante l'esame, i pazienti con PH siano sottoposti a un test farmacologico con un vaso dilatatore

polmonare a breve durata d'azione per determinare il livello della reattività vaso dilatatrice polmonare. L'NO per inalazione o l'adenosina endovena sono tra i farmaci somministrati (8).

Recenti studi hanno dimostrato che la mortalità nella PH correla con valori emodinamici ottenuti in maniera invasiva, tra cui la pressione polmonare arteriosa, l'output cardiaco e la pressione dell'atrio destro. E' stato dimostrato che la distanza percorsa durante il 6MWT ha una forte associazione con la mortalità a breve termine in pazienti con insufficienza severa del cuore sinistro. La distanza percorsa in 6 minuti risulta essere il predittore migliore della mortalità. E' interessante notare che una riduzione della riserva cardiaca durante l'esercizio, indicata da una distanza percorsa breve in 6 minuti, può essere associata a una cattiva prognosi nei pazienti con ipertensione polmonare (24).

TERAPIA

Il trattamento della PH è basato sul contesto clinico, sulla severità della PH e sui risultati del test di vaso reattività eseguito durante il cateterismo cardiaco.

La valutazione della saturazione di ossigeno a riposo è molto utile, poiché un apporto supplementare di ossigeno aiuta ad alleviare la dispnea e l'ischemia del ventricolo destro nei pazienti in cui la saturazione arteriosa di ossigeno è ridotta.

La terapia medica si basa sulla somministrazione di analoghi delle prostaglandine, antagonisti dei recettori dell'endotelina, inibitori della 5-fosfodiesterasi.

Nella tabella seguente vengono riportate specifiche terapie per la PH
metodi di somministrazione.

Prostacyclin/prostacyclin analogues

- Epoprostenol iv
- Trepostinil iv, sc or inhaled
- Iloprost iv or inhaled
- Beraprost oral

Endothelin receptor antagonists

Dual ETA and ETB blockade

- Bosentan oral
-

Selective ETA blockade

- Sitaxsentan oral
- Ambrisentan oral

Nitric oxide/nitric oxide donors

- Nitric Oxide inhaled
- L-Arginine oral

Phosphodiesterase-5 inhibitors

- Sildenafil I oral
 - Tadalafil I oral
-

Tra gli analoghi delle prostaglandine l'epoprostenolo è il farmaco meglio caratterizzato nell'ipertensione arteriosa polmonare per i pazienti in classe funzionale NYHA III o IV che non rispondono ad altre terapie. Il farmaco può essere somministrato solo per via endovenosa e richiede il posizionamento di un catetere venoso centrale permanente. I principali effetti collaterali sono rappresentati da vampate di rossore al volto, dolore mandibolare e diarrea, di solito ben tollerati dai pazienti. Il problema principale di questa terapia è

dato dalle infezioni connesse al catetere venoso che richiedono un monitoraggio attento.

Un antagonista non selettivo del recettore dell'endotelina, il bosentan, è stato immesso nel commercio recentemente per il trattamento orale dei pazienti con PHA. Si raccomanda il controllo mensile della funzionalità epatica.

Il sildenafil, è un inibitore orale della 5-fosfodiesterasi, un enzima responsabile dell'idrolisi, a livello delle cellule muscolari lisce dei vasi polmonari, del GMP ciclico, il mediatore attraverso il quale l'ossido nitrico abbassa la pressione arteriosa polmonare e inibisce la proliferazione vascolare polmonare.

Il trapianto polmonare è considerato un possibile trattamento per i pazienti che durante la terapia con epoprostenolo continuano a manifestare uno scompenso cardiaco destro. Buoni risultati si ottengono mediante trapianto cuore-polmoni e con quello polmonare mono o bilaterale. Nei pazienti sottoposti a trapianto polmonare non si sono mai verificati casi di ipertensione polmonare recidivante (8).

IPERTENSIONE POLMONARE NELLA SCLERODERMIA

L'ipertensione polmonare colpisce il 5-33% dei pazienti con sclerodermia e in particolare, il 9% dei pazienti con sindrome CREST, ed i pazienti con la forma limitata cutanea, anche se si può riscontrare in pazienti con la forma diffusa in associazione alla fibrosi polmonare. La PH è una complicanza tardiva della sclerodermia, comparando da 7 a 9 anni dopo la diagnosi. E' stato suggerito di eseguire uno studio emodinamico invasivo nei pazienti in cui si ha una PAPs maggiore di 35mmHg, con DLCO inferiore al 50% del valore predetto, infatti l'ecocardiografia con Doppler ha un valore predittivo positivo buono, ma non si può usare per escludere l'ipertensione polmonare in pazienti con un'alta probabilità pre-diagnostica, soprattutto nei pazienti con sclerodermia. L'ecocardiografia dovrebbe inoltre essere eseguita annualmente in questi pazienti.

Il decorso naturale della PH porta al deterioramento progressivo con insufficienza del cuore destro e morte da ipossia o da aritmia ventricolare. Non è stata registrata una significativa differenza nella sopravvivenza tra i pazienti con SSc e ipertensione polmonare associata o meno a fibrosi polmonare (9).

Nello studio di Steen e A. Medsger, è stato dimostrato che una riduzione della DLCO ha un elevato potere prognostico per lo

sviluppo di ipertensione polmonare isolata, come riportato nella figura 13.

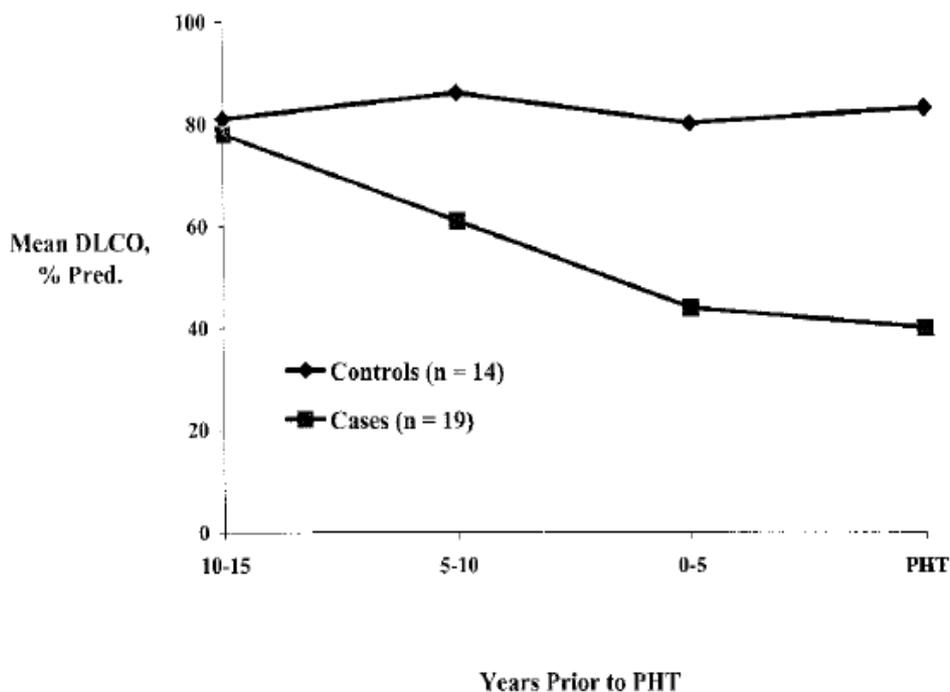


Figura 13: valori della DLCO in pazienti con sclerodermia con o senza (controlli) una successiva diagnosi di ipertensione polmonare.

Lo studio è stato eseguito su due gruppi di pazienti con sclerodermia: nel primo gruppo rientravano i pazienti con sclerodermia e ipertensione polmonare, nel secondo i pazienti con sclerodermia che non avevano sviluppato ipertensione polmonare (gruppo di controllo). Entrambi i gruppi avevano eseguito i test di funzionalità respiratoria durante ciascuno dei quattro seguenti periodi: 6 mesi prima della diagnosi di ipertensione polmonare; da 6 mesi a 5 anni prima della

diagnosi di ipertensione polmonare; 5-10anni prima della diagnosi di PH; 10-15 anni prima della diagnosi di PH. Dalla figura si nota che entrambi i gruppi 10-15 anni prima della diagnosi di PH mostrano un valore medio di DLCO dell'80% del valore predetto, ma il valore medio della DLCO del gruppo con ipertensione polmonare si riduce durante ciascuno dei successivi periodi di tempo, raggiungendo un valore medio del 35% del predetto al momento della diagnosi di ipertensione polmonare.

A confronto, il valore medio della DLCO nel gruppo di controllo resta vicino all'80% del predetto. Questa differenza è altamente significativa e suggerisce che nei pazienti che sviluppano un'ipertensione polmonare isolata, vi è una progressiva riduzione della DLCO nei 15 anni precedenti la diagnosi di ipertensione polmonare.

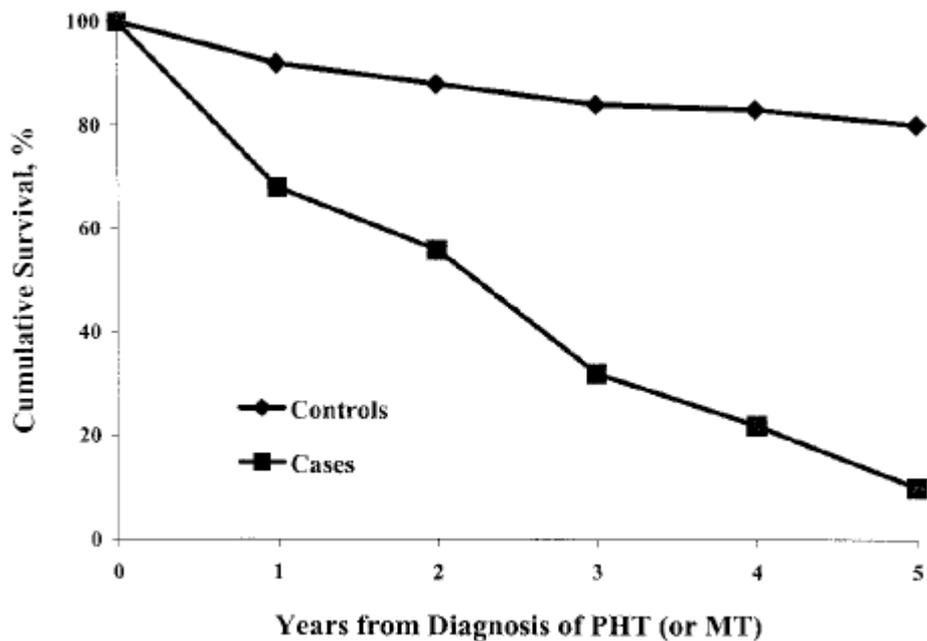


Figura 14: Percentuale di sopravvivenza in funzione degli anni dalla diagnosi di PHT o MT.

La figura 14 mostra la probabilità di sopravvivenza per il gruppo con SSc e ipertensione polmonare dal momento della diagnosi di PHT, e per il gruppo di controllo dal momento corrispondente. Il gruppo di pazienti che sviluppa ipertensione polmonare ha il 50% di possibilità di sopravvivere dopo due anni dalla diagnosi e il 10% di possibilità dopo 5 anni dalla diagnosi. I controlli hanno un tasso di sopravvivenza a 2 e 5 anni dell' 88% e dell'80% dal momento corrispondente (44). Nessuno di questi pazienti con SSc veniva trattato con epoprostenolo. La sindrome CREST veniva originariamente descritta come una forma benigna di sclerodermia.

Il lavoro di Salerno et al. che descriveva dieci pazienti con CREST che sviluppavano ipertensione polmonare severa indipendente dalla fibrosi polmonare, fece realizzare come la CREST fosse una variante della sclerodermia a coinvolgimento sistemico potenzialmente fatale. Gli studi sui pazienti con PH isolata mostrano che questa complicanza è causata da una vasculopatia non infiammatoria non correlata alla fibrosi polmonare.

Solo cinque dei pazienti dello studio di Salerno et al. avevano eseguito i test di funzionalità polmonare, ma tutti e cinque mostravano una riduzione della DLCO.

Consequenzialmente è stato dimostrato che quasi tutti i pazienti con PH mostrano una riduzione della DLCO (27).

ARTRITE REUMATOIDE

GENERALITA'

E' una malattia sistemica cronica ad eziologia sconosciuta. E' caratterizzata da diverse manifestazioni sistemiche, ma il quadro tipico della AR è rappresentato da una sinovite infiammatoria persistente che interessa le articolazioni periferiche. L'elemento distintivo è costituito dall'infiammazione sinoviale che determina danno alla cartilagine, erosioni ossee e, in seguito, deformità articolari. La prevalenza dell'AR è di circa 0,8% nella popolazione generale (la prevalenza può variare tra lo 0,3 e il 2,1); le donne sono colpite circa tre volte in più dei maschi.

L'eziologia è sconosciuta, anche se sono stati chiamati in causa numerosi agenti infettivi tra cui il virus di Epstein-Barr, il citomegalovirus, i parvovirus e il virus della rosolia. Da un punto di vista isto-patologico, nella sinovite reumatoide la lesione più precoce è rappresentata da un danno micro vascolare e da un aumento numerico delle cellule sinoviali che rivestono la cavità articolare. Successivamente l'aumento delle cellule sinoviali si associa a infiltrazione perivascolare di leucociti mononucleati. Prima dello

sviluppo dei sintomi clinici, l'infiltrato perivascolare è composto in modo predominante da cellule mononucleate, mentre nell'artrite sintomatica si riscontrano linfociti T. Con l'evolvere della malattia, la sinovia diventa edematosa e protrude nella cavità articolare sotto forma di proiezioni villose.

Nei due terzi dei pazienti l'esordio è insidioso, con senso di affaticamento, anoressia, debolezza generalizzata e vaghi sintomi muscolo-scheletrici. I sintomi prodromici possono durare settimane o mesi o non essere diagnosticati. Numerose articolazioni, specialmente quelle delle mani, dei polsi, dei piedi, delle ginocchia, sono colpite simmetricamente. La manifestazione più comune dell'artrite stabilizzata è costituita dal dolore aggravato dal movimento, a livello delle articolazioni interessate.

La rigidità mattutina di durata superiore ad un'ora è una caratteristica costante. La maggior parte dei pazienti mostra anche sintomi sistemici come debolezza generalizzata, facile affaticabilità, perdita di peso e febbre.

L'infiammazione sinoviale determina rigonfiamento, dolorabilità e limitazione dei movimenti. Il dolore deriva essenzialmente dalla capsula articolare riccamente innervata; il rigonfiamento articolare

deriva dall'accumulo di liquido sinoviale e dall'ispessimento della capsula articolare; la limitazione del movimento è dovuta al dolore. Con il persistere dell'infiammazione a carico della sinovia, si manifestano deformità articolari caratteristiche a carico della mano (deviazione radiale del polso con deviazione ulnare delle dita; iperestensione delle articolazioni interfalangee prossimali con flessione compensatoria delle interfalangee distali detta deformità a collo di cigno; deformazione in flessione delle articolazioni interfalangee prossimali accompagnata da estensione delle interfalangee distali detta deformità a boutonnière), del piede, della colonna vertebrale (soprattutto del tratto cervicale).

La AR è una malattia sistemica con varie manifestazioni extrarticolari, frequenti ma non sempre clinicamente rilevanti. Tali manifestazioni sono le seguenti:

- Noduli reumatoidi, che si localizzano a livello delle strutture periarticolari, più comunemente a livello dell'ulna prossimale, del tendine di Achille, dell'occipite.
- Vasculite reumatoide, che può interessare qualsiasi organo, ed è più comune nei pazienti con AR grave. Può causare polineuropatia, ulcere cutanee e infarto viscerale.

- Interessamento neurologico, che può derivare da sublussazioni atlanto-assiali; neuropatie a carico del nervo mediano o dell'ulnare o del tibiale anteriore, che possono essere causate da lesioni al nervo secondarie a deformità articolare.
- Interessamento oculare (meno dell'1% dei casi), con episclerite.
- Interessamento polmonare, di cui si parlerà dettagliatamente in seguito.

Non esistono test specifici per la diagnosi; tuttavia il fattore reumatoide (autoanticorpo che reagisce con le IgG) è presente in più dei due terzi dei pazienti adulti affetti da AR. La presenza di fattore reumatoide non è specifica, essendo questo stato associato ad altre condizioni patologiche, quali il LES, la sarcoidosi, la fibrosi polmonare idiopatica, la mononucleosi e la TBC. Esso può avere un significato prognostico, poiché pazienti con alto titolo presentano una malattia più grave e progressiva con frequenti manifestazioni extra articolari. Nei pazienti con AR è possibile ritrovare autoanticorpi diretti contro la citrullina, e la VES è elevata così come la PCR. Da un punto di vista radiologico, l'RX delle articolazioni interessate nella fase iniziale non è utile in quanto non consente di visualizzare la sinovia, ma con il progredire della malattia si rendono evidenti alcune

anomalie. L'utilità dell'RX consiste nel valutare l'entità della distruzione della cartilagine e delle erosioni ossee, soprattutto nel monitoraggio. Il decorso della malattia è variabile e imprevedibile, e si ritiene che un decorso più aggressivo della malattia sia correlabile alla presenza di una o più delle seguenti condizioni: la presenza di più di 20 articolazioni con segni di flogosi, il marcato aumento della VES, la presenza all'RX di lesioni ossee, i noduli reumatoidi, l'età avanzata all'esordio.

La mancanza di specificità dei sintomi provoca un ritardo diagnostico. L'indicazione diagnostica è data dal quadro di poliartrite infiammatoria bilaterale e simmetrica delle piccole e grandi articolazioni degli arti superiori e inferiori, mentre sono solitamente risparmiate le strutture scheletriche assiali, a eccezione della colonna cervicale. La diagnosi è avvalorata da alcune caratteristiche indicative quali la rigidità mattutina, i noduli sottocutanei. La presenza di fattore reumatoide e di un liquido sinoviale infiammatorio con aumento della quota di leucociti polimorfo nucleati, nonché la dimostrazione radiologica di una demineralizzazione dell'osso iuxta-articolare e di erosioni a carico delle articolazioni affette, rafforzano l'orientamento diagnostico. Nel 1987 l'American College of Rheumatology ha

modificato i criteri precedentemente utilizzati per la classificazione della AR. Tali criteri hanno dimostrato una sensibilità del 94% e una specificità dell'89% se usati per classificare pazienti con AR in confronto con soggetti di controllo affetti da malattie reumatiche diverse dall'AR (8).

Tabella 1 - Criteri ACR per la classificazione dell' artrite reumatoide (1987)

- Rigidità articolare mattutina > 60 minuti
- Artrite di almeno 3 distretti articolari (osservate da un medico)
- Artrite delle articolazioni delle mani (almeno un distretto articolare di polsi, articolazione MCF e/o IFP)
- Artrite simmetrica
- Noduli reumatoidi
- Fattore reumatoide nel siero
- Alterazioni radiologiche

I primi 4 criteri devono persistere da almeno 6 settimane; per la definizione di artrite reumatoide sono necessari almeno 4 criteri

COINVOLGIMENTO POLMONARE

Le principali manifestazioni a carico dell'apparato respiratorio sono rappresentate da: interstiziopatia, noduli reumatoidi, coinvolgimento pleurico.

INTERSTIZIOPATIA

In accordo alla descrizione di Ellmann e Ball, l'interstiziopatia sembra essere la manifestazione polmonare predominante dell'artrite reumatoide (AR).

Le manifestazioni cliniche sono aspecifiche, con dispnea da sforzo progressiva e tosse non produttiva come sintomi più comuni.

La dispnea può apparire tardivamente nel corso della malattia, dal momento che la poliartrite spesso riduce severamente l'attività fisica di questi pazienti. All'esame obiettivo è possibile auscultare fini crepitii bibasali nella maggior parte dei pazienti e il clubbing è meno comune rispetto ai pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (11).

L'esecuzione dei test di funzionalità respiratoria è ritenuta utile per l'identificazione precoce del coinvolgimento polmonare in corso di artrite reumatoide. Numerosi studi hanno infatti riportato che pazienti con AR hanno una aumentata incidenza di reperti anomali nelle prove di funzionalità respiratoria. In particolare, lo studio di Lone et al, ha permesso l'identificazione e la classificazione delle principali alterazioni registrate dai test di funzionalità respiratoria nei pazienti

con interessamento polmonare in corso di AR seguiti per un periodo di 5 anni. Le alterazioni riscontrate sono le seguenti (tabella):

- Un difetto ventilatorio ostruttivo (2,4% dei casi) in cui si ha una riduzione del rapporto FEV1/FVC inferiore al 70%. La severità del deficit ostruttivo è determinato dalla riduzione del FEV1.
- Un difetto ventilatorio restrittivo (25,6% dei casi) in cui si ha una riduzione inferiore al 79% del predetto della capacità polmonare totale.
- Una riduzione della DLCO (21% dei casi).
- Un difetto delle piccole vie aeree (14,6% dei casi) in cui si verifica una riduzione del FEF_{25-75%} senza riduzione del FEV1/FVC.

Table 4. Pulmonary abnormalities identified among patients with RA

Pulmonary abnormality	First assessment (N=62) (%)	No of cases in the returned group (first assessment) (N=38) (%)	Second assessment (N=38) (%)	New cases at second assessment (N=38) (%)
Obstructive ventilatory defect	2 (2.4)	2 (5.3)	3 (7.9)	1 (2.6)
Restrictive ventilatory defect	21 (25.6)	2 (5.3)	3 (7.9)	1 (2.6)
Small airways defect	12 (14.6)	6 (15.8)	10 (26.3)	5 (13.2)
Reduction in DLco	17 (20.7)	8 (21.1)	10 (26.3)	7 (18.4)

Negli stadi iniziali della fibrosi polmonare la radiografia del torace può essere normale, ma con l'aggravarsi della patologia si riscontrano alterazioni a carico del parenchima che inducono a richiedere un HRCT (36). La TC ad alta risoluzione (HRCT) è inoltre, molto più sensibile del RX del torace nella dimostrazione della presenza di

interstiziopatia e questo permetterebbe di effettuare una diagnosi precoce.

Lo studio di Cortet et al, ha classificato le lesioni riscontrate alla HRCT dei pazienti con artrite reumatoide in tre categorie:

- lesioni suggestive di patologia a carico delle vie aeree, quali gli ispessimenti delle pareti bronchiali; le bronchiectasie, includendo le bronchiectasie centrali (caratterizzate dalla mancanza del progressivo ispessimento dei bronchi lobari e segmentali alle successive scansioni) e periferiche (riconosciute per il reperto di anomala visualizzazione delle vie aeree subsegmentali nelle sedi più periferiche); noduli centro lobulari ed aree di ramificazione ad alta attenuazione, suggestive di interessamento bronchiolare; zone di intrappolamento di aria, come accertato dalle scansioni ottenute al termine dell'espiazione, e registrato come aree di anomala attenuazione;
- lesioni suggestive di interessamento polmonare, come le aree di attenuazione con diametro compreso nell'intervallo di valori tra 3 e 30 mm, riferibile a noduli reumatoidi; aree rotonde di attenuazione di diametro inferiore a tre millimetri

immediatamente adiacente alla parete toracica, che sono registrati come micro noduli subpleurici;

- Altre lesioni, quali enfisema, caratterizzato da aree di ridotta attenuazione, distruzione del pattern vascolare, e assenza di una vera e propria parete; bolle, definite come regioni di enfisema con una parete propria spessa da 1 a 2 millimetri; aree di attenuazione lineare, che includono linee settali (identificate come opacità lineari); aree di aumentata attenuazione, incluse aree a vetro smerigliato.

I polmoni sono quindi stati divisi in 3 zone: superiore (al di sopra della carena), media (tra la carena e il livello delle vene polmonari inferiori), e inferiore (al di sotto del livello delle vene polmonari inferiori) e sono state contate le varie anomalie presenti alla HRCT. Da questo studio è emerso che le anomalie maggiormente rappresentate sono date da micro noduli subpleurici (28% dei pazienti) con una predominante o esclusiva distribuzione nelle zone superiori del polmone; opacità demarcate e rotonde con distribuzione periferica nei lobi superiori e medi (nel 6% dei pazienti), aree di intrappolamento di aria, bronchiectasie e numerose altre anomalie riportate nella tabella sottostante.

HIGH-RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHIC FINDINGS

HRCT Abnormalities	n (%)
HRCT features of airway disease	
Air trapping	16 (32)
Cylindrical bronchiectasis	15 (30)
Mild heterogeneity in lung attenuation	10 (20)
Bronchial-wall thickening	5 (10)
Centrilobular areas of high attenuation	3 (6)
HRCT features of rheumatoid nodules	
Subpleural micronodules	14 (28)
Sharply demarcated, rounded opacities	3 (6)
Miscellaneous CT findings	
Nonseptal linear opacities	15 (30)
Consolidation	5 (10)
Nonbullous emphysema	2 (4)

Nella figura 15 (HRTC) è possibile notare l'interessamento polmonare e la presenza di bronchiectasie bilaterali, centrali e periferiche (30).



Figura 15.

In un altro studio di Cortet condotto su un gruppo di pazienti con AR, è stata dimostrata una significativa riduzione dei seguenti volumi polmonari: FEV1/FVC, FEF25%, FEF50%, FEF25-75% e della DLCO e il 13% dei pazienti mostrava un interessamento delle piccole vie aeree definito dalla riduzione del FEF25-75%. I pazienti con bronchiectasie osservate alla HRCT mostravano bassi valori di FEV1, FVC, FEF25-75, e di DLCO, compatibili con il quadro di interessamento delle piccole vie aeree. Tale studio suggerisce quindi

l'esistenza di una significativa associazione tra i risultati ottenuti ai test di funzionalità respiratoria e lesioni riscontrate alla HRCT.

Nello studio di Nobuyuki et al, sono state evidenziate le modificazioni maggiormente riscontrate alla HRCT di pazienti con AR:

- opacità a vetro smerigliato (GGO) presente nel 90% dei pazienti;
- reticolazione presente nel 98% dei casi;
- honeycombing nel 60% dei casi;
- bronchiectasie da trazione nel 75% dei casi;
- distorsione dell'architettura del parenchima nel 62% dei casi;
- noduli osservati nel 49% dei pazienti.

TABLE 2
Summary of CT Findings according to CT Pattern

Finding	Total (n = 63)	Usual Interstitial Pneumonia Pattern (n = 26)	Nonspecific Interstitial Pneumonia Pattern (n = 19)	Bronchiolitis Pattern (n = 11)	Organizing Pneumonia Pattern (n = 5)	Other Patterns (n = 2)	κ Value*
Consolidation	22 (35)	8 (31)	3 (16)	6 (55)	4 (80)	1 (50)	0.897
GGO	57 (90)	24 (92)	19 (100)	7 (64)	5 (100)	2 (100)	0.679
Reticulation	62 (98)	26 (100)	19 (100)	11 (100)	4 (80)	2 (100)	0.659
Bronchovascular bundle thickening	14 (22)	2 (8)	6 (32)	1 (9)	4 (80)	1 (50)	0.446
Honeycombing	38 (60)	25 (96)	10 (53)	1 (9)	1 (20)	1 (50)	0.834
Nodules	31 (49)	10 (38)	7 (37)	9 (82)	5 (100)	0 (0)	0.584
Emphysema	15 (24)	10 (38)	1 (5)	1 (9)	1 (20)	2 (100)	0.908
Bullae	9 (14)	6 (23)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0.932
Bronchiectasis or bronchiolectasis	14 (22)	1 (4)	3 (16)	10 (91)	0 (0)	0 (0)	0.866
Traction bronchiectasis	47 (75)	23 (88)	17 (89)	1 (9)	5 (100)	1 (50)	0.778
Crazy-paving appearance	1 (2)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.213
Tree-in-bud sign	6 (10)	0 (0)	1 (5)	5 (45)	0 (0)	0 (0)	0.427
Mosaic perfusion	15 (24)	8 (31)	4 (21)	3 (27)	0 (0)	0 (0)	0.752
Air trapping	10/23 (43)	1/7 (14)	3/9 (33)	6/6 (100)	0/1 (0)	0/0 (0)	0.817
Architectural distortion	39 (62)	18 (69)	17 (89)	0 (0)	3 (60)	1 (50)	0.901
Pulmonary artery enlargement	26/57 (46)	13/24 (54)	10 (53)	2/8 (25)	1/4 (25)	0 (0)	0.894
Esophageal dilatation	12 (19)	4 (15)	6 (32)	1 (9)	1 (20)	0 (0)	0.947
Lymph node enlargement	12/61 (20)	5/25 (20)	6 (32)	1 (9)	0/4 (0)	0 (0)	0.849
Pleural or pericardial effusion or thickening	18 (29)	9 (35)	7 (37)	1 (9)	0 (0)	1 (50)	0.889

Note.—Data are numbers of patients. Numbers of patients differ for some entries because number of available patients was different, expiratory CT was not performed in some patients, and calculation of the pulmonary artery diameter and size of the lymph nodes was not possible in some patients. Numbers in parentheses are percentages. Biopsy results were as follows: for patients with usual interstitial pneumonia CT pattern, usual interstitial pneumonia (two patients) and nonspecific interstitial pneumonia (two patients); for those with nonspecific interstitial pneumonia CT pattern, nonspecific interstitial pneumonia (seven patients) and desquamative interstitial pneumonia (one patient); for those with bronchiolitis CT pattern, lymphocytic bronchiolitis (one patient); for those with organizing pneumonia CT pattern, organizing pneumonia (two patients); for those with other CT patterns, diffuse alveolar damage (one patient) and nonspecific interstitial pneumonia and bronchiolitis obliterans (one patient).

* The scale for κ values was as follows: 0.21–0.40, fair agreement; 0.41–0.60, moderate agreement; 0.61–0.80, good agreement; greater than 0.81, excellent agreement.

Sono stati inoltre identificati i pattern di interstiziopatia più frequenti:

- Polmonite interstiziale usuale (UIP) in cui le reticolazioni e le GGO sono stati i reperti più frequenti;
- NSIP, in cui reticolazioni e GGO sono stati osservati bilateralmente con maggiore frequenza nei lobi inferiori dei polmoni. L'honeycombing è stato riscontrato nel 53% dei pazienti bilateralmente ed è predominante nelle zone inferiori del polmone;

- Polmonite organizzata, in cui predominano consolidazione degli spazi aerei, GGO, reticolazioni e micro noduli centrolobulari. Le aree di consolidazione e le GGO sono bilaterali e localizzate nelle aree sub pleuriche senza mostrare una predominanza zonale. L'ispessimento bronco vascolare è osservato frequentemente.

Il pattern NSIP è il prevalente, anche se in uno studio la UIP sembrerebbe essere il pattern più frequente. La prognosi dell'interstiziopatia associata ad AR è di solito buona poiché il deterioramento della funzionalità polmonare è lento anche se uno studio ha riportato una sopravvivenza media del 39% a 3,5 anni in un gruppo di pazienti con AR ospedalizzati per fibrosi polmonare, sopravvivenza molto simile a quella osservata nei pazienti con fibrosi idiopatica polmonare.

Il trattamento dell'interstiziopatia associata alla AR non è ben definito. Teoricamente dovrebbe essere eseguito in base al pattern del coinvolgimento patologico del polmone, ma la biopsia polmonare è raramente effettuata in questi pazienti e la terapia resta essenzialmente empirica, ovvero adattata alla clinica, ai reperti radiografici e ai test funzionali.

I corticosteroidi rappresentano la prima linea terapeutica, alla quale risponde il 40% dei pazienti.

La ciclofosfamide, l'azatioprina, il metotrexate, la ciclosporina, sono utilizzati da soli o in associazione con i corticosteroidi come terapia di mantenimento o per le forme resistenti ai corticosteroidi.

Numerosi farmaci usati nel trattamento della AR sono stati associati con una malattia polmonare farmaco-indotta. Gli effetti collaterali a carico dell'apparato respiratorio propri di numerosi farmaci, come il metotrexate, i sali d'oro, la D-penicillamina e i farmaci anti-infiammatori non steroidei, sono conosciuti ormai da tempo. La rilevanza clinica dei casi di interstiziopatia polmonare farmaco-indotta, ha portato alla creazione di un database informatico sul web, che fornisce informazioni aggiornate sui farmaci capaci di provocare, come effetto avverso, la comparsa di interstiziopatia o lesioni a carico dell'apparato respiratorio (31).

NODULI REUMATOIDI

I noduli reumatoidi sono l'unica lesione specifica osservabile nei polmoni dei pazienti con AR, e sono riscontrabili nello 0,2% dei pazienti con AR.

La frequenza dei noduli polmonari è maggiore nei maschi e nei pazienti con noduli subcutanei o con altre manifestazioni extra articolari; in rari casi possono precedere la comparsa della malattia articolare.

La misura dei noduli alla RX varia da pochi millimetri a 7 centimetri; sono spesso periferici con predominanza delle zone polmonari mediali e superiori.

Possono essere osservati all'RX e alla HRCT (figura 16) con localizzazione frequente nelle regioni sub pleuriche o lungo i setti interlobari, ma sono state descritte anche le localizzazioni endobronchiali (11).

I noduli sono istologicamente simili a quelli osservati nel tessuto sottocutaneo, ad eccezione della presenza di una polvere pigmentata e di cellule giganti e granulomi ben formati nella regione periferica del nodulo.

I noduli sono di solito asintomatici e non evolvono nel tempo ma possono complicarsi con cavitazioni, infezioni ed emottisi. La rottura

di un nodulo necrotico reumatoide nella pleura può indurre uno pneumotorace o un pio pneumotorace se infettato. Lo stesso meccanismo probabilmente spiega la frequenza dell'empiema pleurico nella AR. Il trattamento di queste manifestazioni si basa sull'utilizzo di un tubo di drenaggio toracico e di antibiotici se è presente un'infezione.

Il riscontro di uno o più noduli polmonari nel paziente con AR pone il problema della loro natura. E' necessaria una attenta diagnosi per poter distinguere un'infezione da una lesione tumorale (9).

Il sospetto diagnostico può rafforzarsi in seguito all'esecuzione di una tomografia ad emissione di positroni, una tecnica non invasiva che sfrutta il 18-fluorodeossiglucosio (FDG-PET) e consente l'analisi qualitativa e semi-quantitativa dell'attività metabolica tissutale, che è aumentata nel carcinoma bronchiale. La sensibilità diagnostica di FDG-PET nei noduli maligni varia tra 96,8 e 100% e la specificità varia tra 77,8 e 88%; il valore predittivo positivo è 94% e il valore predittivo negativo è 100%. I principali falsi positivi sono lesioni infiammatorie o infezioni; i principali falsi negativi sono noduli di dimensioni inferiori a 1 cm e carcinomi ben differenziati. Un FDG-

PET positivo richiede sempre una scissione chirurgica del nodulo per ottenerne conferma istologica.

Dal momento che non esistono dati clinici o di laboratorio che aiutino nella diagnosi differenziale, e le tecniche di immagine non sono abbastanza specifiche, è raccomandata una conferma istologica tramite broncoscopia, aspirazione trans-toracica con ago sottile o tramite biopsia chirurgica per ottenere la certezza diagnostica.

Una sindrome caratterizzata dalla presenza di noduli polmonari bilaterali in pazienti con AR esposti alla silice è stata descritta con il termine di Sindrome di Caplan, osservata anche in pazienti con AR esposti alle polveri (34).

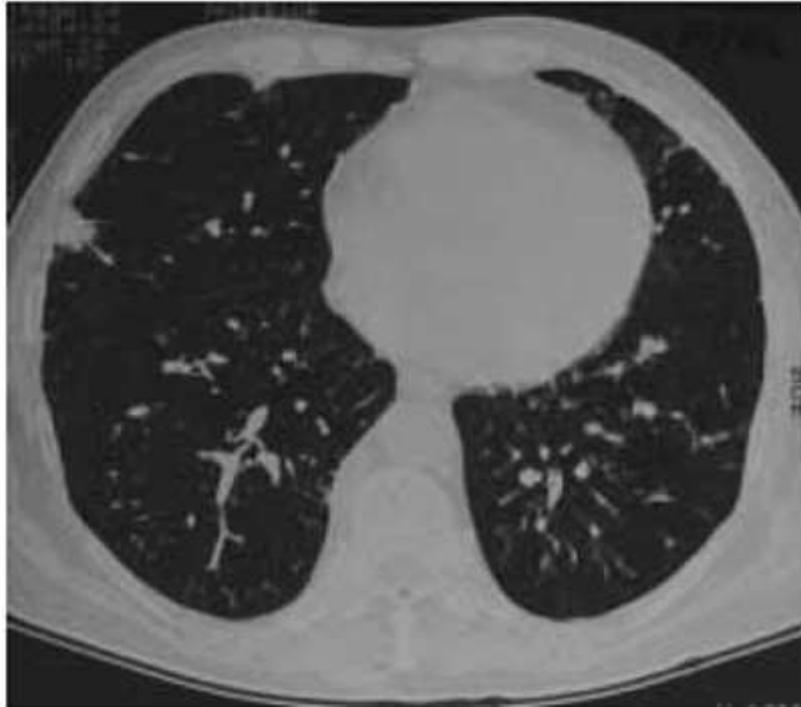


Figura 16: *Nell'immagine HRCT (figura 16) è possibile notare la presenza di un nodulo reumatoide subpleurico localizzato nel polmone destro.*

COINVOLGIMENTO PLEURICO

Durante il decorso dell'artrite reumatoide può presentarsi un interessamento della pleura, con versamento pleurico, pleurite o noduli sub pleurici di cui abbiamo già parlato.

I versamenti pleurici solitamente si risolvono spontaneamente, ma sono possibili anche versamenti cronici. L'esame del liquido pleurico è necessario per accertarne la natura e determinarne la causa, in particolare bisogna escludere la possibilità che si tratti di un

carcinoma o di un'infezione nei pazienti in trattamento con immunosoppressori.

L'analisi del liquido pleurico aspirato rileva solitamente una predominanza neutrofila o linfocitica con bassi valori del pH, alta attività della adenosina deaminasi e aumento del fattore reumatoide, caratteristiche che sono state associate ai versamenti reumatoidi.

Tali versamenti non richiedono uno specifico trattamento, anche se quando sono abbondanti provocano dispnea e in questi casi sono trattati con un tubo di drenaggio toracico e con sclerosi della pleura nei casi refrattari.

Si possono inoltre riscontrare noduli pleurici, con una reazione istiocitica che circonda aree centrali di necrosi fibrinoide simili a quelle viste nei noduli reumatoidi, che colpiscono preferenzialmente la pleura viscerale, cosicché sono raramente prelevati dalla biopsia pleurica (9).

BRONCHIECTASIE

Le bronchiectasie sono reperti abbastanza comuni nella AR, ed è stato dimostrato alla HRCT che sono presenti nel 20-35% dei casi, associati in un terzo dei casi a modificazioni dell'interstizio. I dati riscontrati all'autopsia sono però più bassi, e le bronchiectasie clinicamente

manifeste sono poco frequenti, interessando l'1-5% dei pazienti. Nel 90% dei pazienti le bronchiectasie precedono di 25-30 anni lo sviluppo della AR e sono riscontrate più frequentemente nelle donne rispetto agli uomini. La coesistenza di AR e bronchiectasie è associata ad una alterazione dei test di funzionalità respiratoria e ad una cattiva prognosi a 5 anni. In uno studio caso-controllo, i pazienti con AR e bronchiectasie morivano con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione generale e ai pazienti con bronchiectasie senza AR.

Le bronchiectasie favoriscono le infezioni polmonari che rappresentano la maggiore causa di morte nella AR. La ragione dell'aumentata prevalenza di bronchiectasie nella AR è poco compresa. L'aumentata suscettibilità dei pazienti con AR alle infezioni delle vie aeree è forse dovuta a un deficit dell'immunità umorale (9).

OSTRUZIONE DELLE VIE AEREE

Studi controllati della funzionalità polmonare nei pazienti con AR dimostrano una elevata prevalenza dell'ostruzione cronica delle vie aeree (16-38% dei pazienti con AR) e un incremento della reattività

bronchiale alla metacolina. I pazienti possono trarre beneficio da trattamento con corticosteroidi e bronco-dilatatori per via inalatoria. Alcuni studi dimostrano pattern di coinvolgimento delle vie aeree differenti, quali la bronchiolite follicolare, la bronchiolite costrittiva e la panbronchiolite diffusa.

Malgrado l'alta prevalenza di anomalie della funzione polmonare, risulta raro trovare severe ostruzioni delle vie aeree nei pazienti non-fumatori con AR (9).

TERAPIA

Gli obiettivi della terapia sono i seguenti:

- Attenuare il dolore
- Ridurre l'infiammazione
- Proteggere le strutture articolari
- Controllare l'eventuale coinvolgimento sistemico.

E' quindi necessario un approccio interdisciplinare. La terapia medica comprende diversi approcci:

- FANS e antidolorifici per controllare i sintomi legati al processo infiammatorio locale. Questi farmaci consentono una riduzione della sintomatologia ma esercitano un effetto modesto

sul controllo della progressione della malattia. E' stato dimostrato che gli inibitori della ciclossigenasi (COX), che inibiscono selettivamente la COX2 e non la COX1, hanno pari efficacia dei FANS ma causano ulcere gastro-duodenali con minore frequenza, così vengono preferiti nella terapia.

- Glucocorticoidi per os a basso dosaggio.
- DMARD (farmaci antireumatici che modificano la malattia) che riducono gli elevati livelli di proteine della fase acuta, riducendo l'entità della infiammazione. In questo gruppo rientrano il metotrexato, i Sali d'oro, la D-penicillamina, gli anti-malarici e la sulfasalazina. Tutti questi farmaci possiedono una scarsissima azione anti-infiammatoria o un'azione analgesica aspecifica, pertanto nel corso della loro somministrazione si deve proseguire il trattamento con altri anti-infiammatori (8). In particolare il methotrexate (MTX) è il DMARD dotato della più lunga sopravvivenza in terapia. Nonostante ciò, il trattamento è interrotto più frequentemente per tossicità, con un rischio di eventi avversi di circa il 30% come è stato documentato in trials clinici a breve termine e in alcuni studi osservazionali (35).

- Agenti neutralizzanti le citochine, cioè i farmaci biotecnologici, come l'Infliximab (anticorpo monoclonale chimerico contro il TNF), l'Etanercept (recettore di tipo II del TNF legato a una IgG1), l'Adalimumab (anticorpo totalmente umano contro il TNF), l'Abatacept (proteina di fusione costituita dal dominio extracellulare dell'antigene 4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) legato alla porzione Fc modificata della immunoglobulina G1 umana), il Golimumab (Anticorpo monoclonale umano IgG1 κ prodotto da una linea cellulare di ibridomi murini con tecnologia DNA ricombinante), il Tocilizumab (anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 diretto contro il recettore dell'interleuchina-6 umana).
- Immunosoppressori eccito tossici, come l'azatioprina, la leflunomide, la ciclosporina e la ciclofosfamide.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

E' una malattia autoimmune che colpisce preferenzialmente le donne e può interessare qualsiasi organo (9). L'esordio avviene più comunemente in età fertile (da 15 a 45 anni) e più frequentemente nella popolazione femminile. E' causata da una risposta immunitaria sproporzionata in presenza di fattori ambientali e suscettibilità genetica. Le alterazioni immunologiche comprendono una iperattività dei linfociti B e T, una inadeguata regolazione dell'attivazione linfocitaria e una continua produzione di anticorpi. Conseguentemente si ha la produzione di autoanticorpi e formazione di immunocomplessi diretti verso tessuti bersaglio.

Le manifestazioni cliniche sono rappresentate dalle seguenti:

- Muscolo scheletriche: tumefazione dei tessuti molli e dolorabilità delle articolazioni (mani, polsi, ginocchia).
- Cutanee: rash sistemico e lupus eritematoso discoide sono le più frequenti. Le lesioni discoidi sono circolari, poco rialzate, iperpigmentate, eritematose perifericamente e atrofiche al centro, in cui tutti gli annessi cutanei sono distrutti. La più comune manifestazione cutanea è il rash fotosensitivo dopo

esposizione ai raggi ultravioletti al livello del volto (rash a farfalla), orecchie, mento, torace e superfici estensorie degli arti.

- Renali: la nefrite è la più grave manifestazione del LES ed insieme alle infezioni è la principale causa di morte nella prima decade della malattia.
- A carico del SNC e SNP, la più frequente manifestazione è data dai disturbi cognitivi, da cefalea e convulsioni.
- Cardiovascolari: per l'aumentata prevalenza di TIA, IMA e trombosi. E' inoltre frequente la pericardite.
- Ematologiche: leucopenia consistente solitamente in linfopenia, anemia e la trombocitopenia.
- Gastrointestinali: con addome acuto causato dalla peritonite autoimmune; vasculiti che interessano il tratto gastrointestinale.
- Polmonari: la più frequente è rappresentata dalla pleurite.

Per la diagnosi è importante la ricerca degli ANA, test positivo in più del 95% dei pazienti, ma è possibile il dosaggio di numerosi altri anticorpi, tra cui gli anticorpi antifosfolipidi.

La terapia varia in rapporto al tipo di manifestazione della malattia e si basa sulla somministrazione di FANS, glucocorticoidi topici o per os,

antimalarici di sintesi come la idrossiclorochina e immunosoppressori come ad esempio il metotrexate, l'azatioprina, la leflunomide, la ciclosporina, la ciclofosfamide , il micfenolato mofetile e l'immunoglobuline endovena.

Le manifestazioni polmonari nel LES sono le seguenti:

- Coinvolgimento pleurico: è la più comune localizzazione toracica, interessa circa la metà dei pazienti e talvolta rappresenta la manifestazione d'esordio della malattia. Può essere asintomatico ma frequentemente si manifesta con dolore pleurico nel 45%-60% dei pazienti, senza segni radiografici indicativi di versamento pleurico. La pleurite è associata a dolore toracico, dispnea, tosse e febbre. Può essere senza versamento oppure comportare la formazione di un essudato; il versamento pleurico può essere uni o bilaterale e di dimensioni ridotte. La toracentesi in questi pazienti è necessaria in quanto tale versamento può avere differenti cause, quali infezioni, insufficienza renale, insufficienza cardiaca, embolia polmonare. L'esame del liquido pleurico mostra solitamente una conta leucocitica con predominanza di neutrofili o di cellule mononucleate. La biopsia pleurica, indicata per escludere altre

cause di versamento come da TBC o cancro, mostra un infiltrato linfocitico con fibrosi e ispessimento pleurico. La risoluzione può essere spontanea o indotta dalla terapia con basse dosi di corticosteroidi.

- Coinvolgimento del parenchima: la polmonite lupica acuta. E' piuttosto rara, con una frequenza variabile dall' 1 al 10% dei pazienti e spesso rivela un LES sconosciuto. Si manifesta simulando una polmonite acuta infettiva con tosse, dispnea e febbre. La TAC del torace mostra infiltrati alveolari uni o bilaterali. Il decorso della polmonite lupica è verso l'insufficienza respiratoria acuta, motivo per cui di fronte al sospetto diagnostico bisogna richiedere un BAL alla ricerca di agenti infettivi. Il trattamento è basato su corticosteroidi endovena.
- Emorragia alveolare diffusa è una rara ma severa manifestazione del LES con mortalità del 50%-90%. La manifestazione può essere asintomatica o fulminante. I pazienti colpiti sono giovani, con età media di 27 anni, e si manifesta con dispnea, tosse, febbre e anemia. I sintomi sono di solito improvvisi e possono essere presenti per meno di tre giorni nei

due terzi dei pazienti. L'emottisi è presente in meno della metà dei pazienti. La diagnosi può essere ottenuta facilmente con il BAL, mentre la biopsia non è utile. Il trattamento non è ben definito, anche se una combinazione di corticosteroidi, ciclofosfamide e plasmateresi dà risultati promettenti.

- Interstiziopatia. Molto rara, è presente in meno del 3% dei pazienti. I test di funzione respiratoria sono anomali nel 50% dei pazienti e sono riscontrabili numerose anomalie alla HRCT. In alcuni pazienti la fibrosi polmonare può essere una conseguenza della polmonite lupica. I reperti istologici descrivono anomalie aspecifiche con infiltrati interstiziali linfocitici, fibrosi interstiziale e lesioni honeycombing. È stata descritta la polmonite interstiziale linfocita (LIP) in pochissimi pazienti associata alla S Sjogren.
- L'interessamento delle vie aeree superiori non è comune, ma è stata riportata un'incidenza dallo 0,3 al 13% di coinvolgimento laringeo.
- L'ipertensione polmonare complica il decorso del LES nel 5-14% dei pazienti. In uno studio l'ipertensione polmonare è stata associata a un aumento della mortalità superiore al 50%.

- Shrinking Lung Syndrome è presente nei pazienti con LES che manifestano dispnea progressiva, il ritrovamento radiografico caratteristico ridotti volumi polmonari, sollevazione degli emidiaframmi, atelectasie bibasali con un deficit ventilatorio restrittivo e una DLCO conservata (8).

SINDROME DI SJOGREN

E' una malattia autoimmune sistemica a decorso lentamente progressivo, caratterizzata da infiltrazione linfocitaria delle ghiandole esocrine ed in particolare delle ghiandole lacrimali e salivari, determinando così xerostomia e secchezza oculare. Un terzo dei pazienti presenta manifestazioni extraghiandolari. Questa patologia può presentarsi sia isolatamente, con o senza coinvolgimento sistemico (Sjogren primitiva), sia in associazione ad altre malattie reumatiche autoimmuni (Sjogren secondaria).

Colpisce prevalentemente le donne a qualsiasi età. La sintomatologia è legata alla riduzione della funzione secretiva delle ghiandole salivari e lacrimali e conseguentemente i pazienti avvertono difficoltà a deglutire i cibi secchi e a parlare speditamente, oltre alla sensazione di secchezza agli occhi, arrossamento della congiuntiva e prurito (8).

La classica triade sintomatologica è data da xerostomia, xeroftalmia e artrite.

Le manifestazioni extraghiandolari, conseguenti all'estensione del processo linfoproliferativo ai vari parenchimi, sono comuni nei pazienti con Sjogren primario, rappresentando circa il 25% dei casi;

possono determinare un impegno renale (prevalente tubulare, tipo acidosi renale tubulare o diabete insipido nefrogenico), muscolare (miosite), neurologico (centrale o periferico) , tiroideo (gozzo non tossico o tiroidite autoimmune) , ematologico (linfoma non-Hodgkin o maltoma) e interessamento dell'apparato respiratorio.

La prevalenza dell'interessamento polmonare varia in base alla modalità diagnostica utilizzata: l'HRCT dimostra anomalie nel 34-65% dei pazienti valutati, mentre i test di funzionalità respiratoria rivelano anomalie nel 75% dei pazienti.

Se però consideriamo il significato clinico della malattia polmonare, questa colpisce meno del 10% dei pazienti con Sjogren (SS).

Le manifestazioni a carico dell'apparato respiratorio sono legate alle anomalie della clearance muco-ciliare responsabili delle infezioni respiratorie ricorrenti. L'interessamento delle vie aeree inferiori produce una tosse secca osservata in più del 50% dei pazienti.

L'interstiziopatia polmonare colpisce l'8-38% dei pazienti con Ss primaria.

Sono stati osservati diversi pattern isto-patologici quali NSIP, UIP, LIP e bronchiolite follicolare, ma la NSIP rimane il pattern prevalente.

Il BAL ha dimostrato l'alta prevalenza di alveoliti linfocitiche e neutrofile subcliniche che colpiscono il 50% dei pazienti (9).

La diagnosi di sindrome di Sjogren viene sospettata dal quadro clinico di presentazione, e si baserà sull'esecuzione di test specifici volti a valutare le alterazioni immunologiche che caratterizzano la malattia e ad evidenziare l'impegno delle ghiandole salivari e lacrimali. In pratica, in aderenza anche ai più recenti criteri internazionali, si ritiene necessaria (e spesso sufficiente) ai fini diagnostici la presenza di anticorpi specifici anti SSA e anti SSB, talora integrata dalla biopsia delle ghiandole salivari minori e della parotide.

La riduzione della secrezione lacrimale viene comunemente indagata mediante il test di Shirmer, che consiste nell'apposizione di una strisciolina di carta bibula nel fornice palpebrale inferiore e nella successiva misurazione dei millimetri di carta imbibiti dalle lacrime.

Un altro test è il cosiddetto tempo di rottura del film lacrimale , che si esegue colorando il film corneale con fluoresceina e osservando la rottura con la lampada a fessura. La cheratocongiuntivite secca può essere dimostrata con il test al verde di lissamina, al rosa del Bengala o alla fluoresceina. In questo caso i coloranti persistono nelle zone di congiuntiva sclerale o corneale disepitelizzate. Anche la scialografia o

la scintigrafia con Tecnezio 99 pertechnetato permettono una valutazione del coinvolgimento delle ghiandole salivari. Infine la biopsia delle ghiandole salivari minori, eseguita nel labbro inferiore, è ritenuta da molti il metodo più specifico per la valutazione dell'impegno salivare nella sindrome di Sjogren.

Poiché spesso la Sjogren si manifesta in associazione ad altre malattie reumatiche autoimmuni, nel contesto di queste è necessario porre il sospetto di una sindrome di Sjogren secondaria.

La terapia è preventiva e sintomatica, basata sull'igiene orale e frequente assunzione di liquidi per scongiurare le carie dentali, visite oculistiche periodiche e uso di lacrime artificiali per il trattamento della secchezza oculare. Di una certa utilità si è rivelato l'uso di farmaci capaci di stimolare la secrezione salivare, come la pilocarpina. Nel caso di interessamento sistemico sarà utile ricorrere ai FANS e ai corticosteroidi per il trattamento delle artralgie e dell'astenia; all'idrossiclorochina per favorire la riduzione della sintesi di autoanticorpi, ed infine agli immunosoppressori, quali la ciclosporina, la ciclofosfamida o il metotrexato per le manifestazioni extraghiandolari severe, in particolare la vasculite e la glomerulonefrite.

STUDIO CLINICO

Sulla base di quanto fino ad ora affermato è possibile concludere come l'associazione tra interstiziopatia polmonare (IP) e connettiviti abbia delle rilevanti ricadute di carattere clinico e organizzativo. La diagnosi di queste patologie richiede un approccio diagnostico e terapeutico di tipo multidisciplinare che vede coinvolti specialisti di diverse branche dell'area medica.

Diventa quindi importante verificare se quanto riportato dalla letteratura internazionale trova riscontro nella nostra realtà locale e con quali connotazioni specifiche l'associazione tra IP e connettiviti si presenta.

A tal fine ho analizzato alcune cartelle cliniche della S.S.D Reumatologia dell'Ospedale S. Croce e Carle di Cuneo di cui è responsabile la Dott.ssa Romeo Nicoletta .

Lo studio è stato finalizzato ad individuare e descrivere i casi di pazienti affetti da connettivite con coinvolgimento polmonare mettendo in evidenza in modo particolare le caratteristiche funzionali di questi pazienti, il tipo di pattern radiologico attraverso cui la loro

patologia si presentava, ed infine la presenza o meno di ipertensione polmonare.

Tra le 800 cartelle esaminate nel 2013 , ho riscontrato un coinvolgimento polmonare in 254 pazienti. Tra questi solo 30 erano affetti da IP idiopatiche o da cause diverse rispetto alle connettiviti, mentre in 516 casi non vi era associazione tra IP e connettiviti diverse. Nei restanti casi si trattava di altre patologie di interesse reumatologico ivi comprese alcune vasculiti che non sono comunque state prese in considerazione ai fini di questo studio (tab. 1).

Tabella 1

Connettivite senza coinvolgimento polmonare	516
Connettivite con coinvolgimento polmonare	254
Fibrosi Idiopatica	30
TOTALE CARTELLE	800

Il coinvolgimento polmonare appare poi più evidente nella Sclerodermia e nell'Artrite Reumatoide. (tab. 3).

Tabella 3

SCLERODERMIA	68
LES	45
AR	61
CONNETTIVITE	
INDIFFERENZIATA	39
POLIMIOSITE	18
SINDROME SJOGREN	23
TOTALE	254

Il campione di 254 pazienti descritto, è costituito da 205 femmine e 49 maschi, a conferma di come le connettiviti siano patologie che interessano prevalentemente il sesso femminile.

La maggior parte dei pazienti giungeva al nostro ambulatorio con una diagnosi di connettivite, per cui venivano eseguiti gli esami di funzionalità respiratoria e una HRCT per valutare l'eventuale danno polmonare e la sua entità.

In alcuni casi invece, la diagnosi di connettivite veniva posta in seguito al riscontro di una interstiziopatia che si accompagnava a segni e sintomi caratteristici delle connettiviti, quali il fenomeno di Raynaud o le artralgie che portavano alla richiesta di una visita specialistica reumatologica e all'esecuzione di esami di laboratorio volti ad identificare un'eventuale positività agli auto-anticorpi.

Indipendentemente dal fatto che la diagnosi di interstiziopatia fosse posta precedentemente alla visita pneumologica o reumatologica oppure in seguito ad esse, i pazienti eseguivano esami di funzionalità respiratoria quali la spirometria, la capacità di diffusione alveolo-capillare (DLCO) ed il test del cammino (6MWT).

Dai referti ottenuti alla spirometria (tab. 4), emerge la prevalenza di volumi polmonari nella norma (198 pazienti) con un ridotto numero di casi di deficit ventilatorio restrittivo (in 32 pazienti) e ostruttivo (in 24 pazienti).

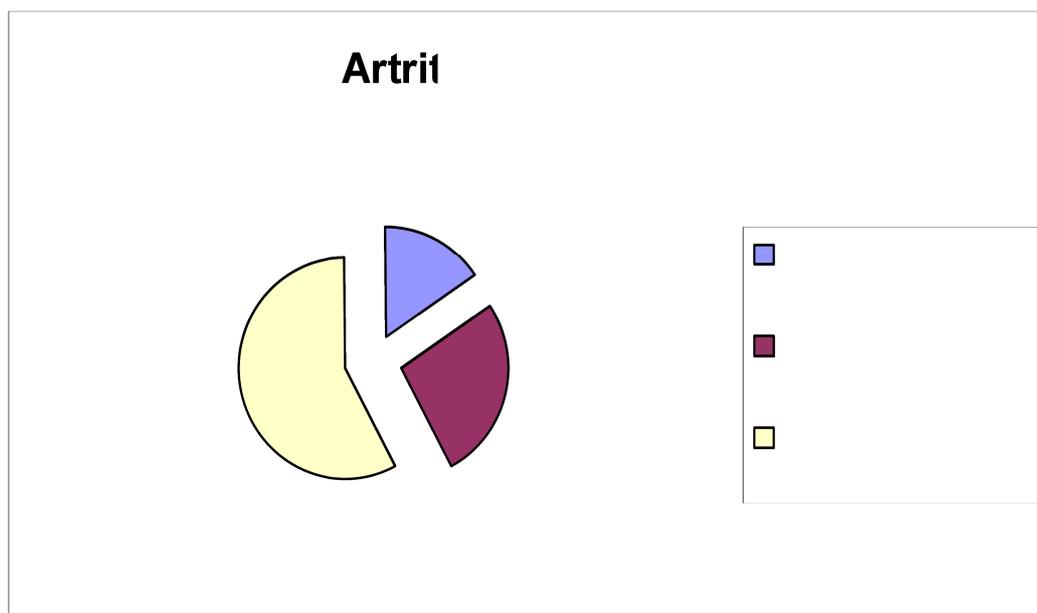
Nei pazienti con SSc e AR, le due connettiviti più rappresentate, in cui vi è, infatti, una prevalenza di registrazione di volumi polmonari normali, ed in particolare 48 casi su 61 presentano volumi polmonari nella norma nella AR, 39 casi su 68 presentano volumi polmonari nella norma nella SSc (tab. 5 e 6).

Tabella 4

Deficit ventilatorio ostruttivo	24
Deficit ventilatorio restrittivo	32
Normale	198

Totale	254
---------------	------------

A tal proposito, deve essere sottolineato il fatto che buona parte delle diagnosi di IP in soggetti con connettivite è stata realizzata anche grazie alla sensibilità di alcuni specialisti in reumatologia che hanno consigliato l'esecuzione dei test della funzione polmonare in pazienti che non necessariamente presentavano dei sintomi respiratori, consentendo, in molti casi, una diagnosi precoce del coinvolgimento polmonare.



A differenza della spirometria, la valutazione della diffusione alveolo-capillare sembra essere più sensibile nell'indicare la presenza di un iniziale danno polmonare.

La misurazione della DLCO eseguita nei pazienti con connettivite ha rilevato, nel 27% dei casi, la presenza di valori nella norma, ovvero valori maggiori all'80% del teorico, mentre nel rimanente 73% dei casi, è stata evidenziata una riduzione di questo valore. In particolare il 34% dei pazienti presenta una riduzione della DLCO lieve, ovvero valori compresi tra il 60% e l'80% del predetto; il 27% ha una riduzione moderata, ovvero compresa tra il 40% e il 60%; il 12% dei pazienti presenta una riduzione severa, ovvero inferiore al 40%.

Grafico 5

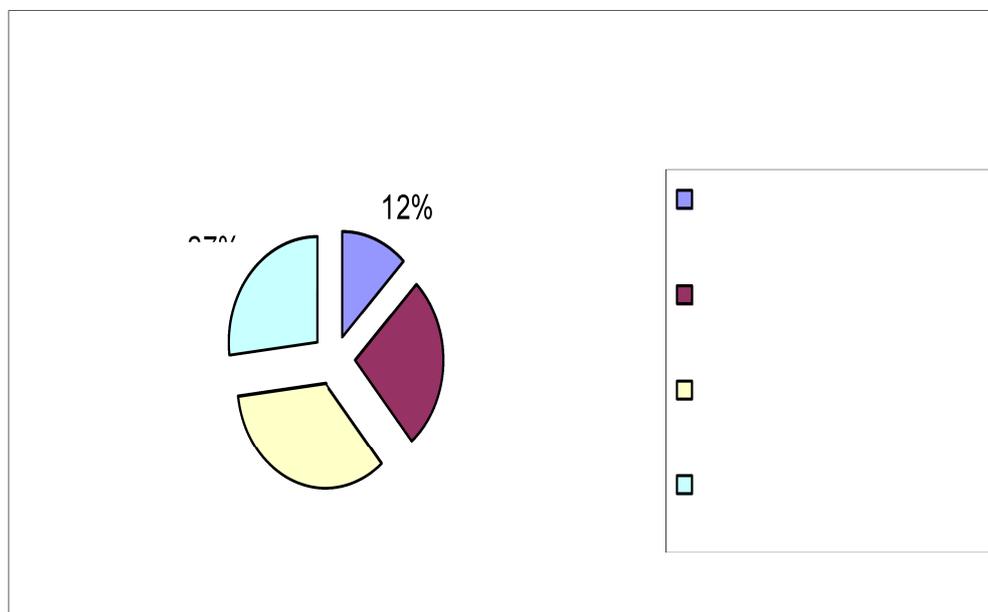
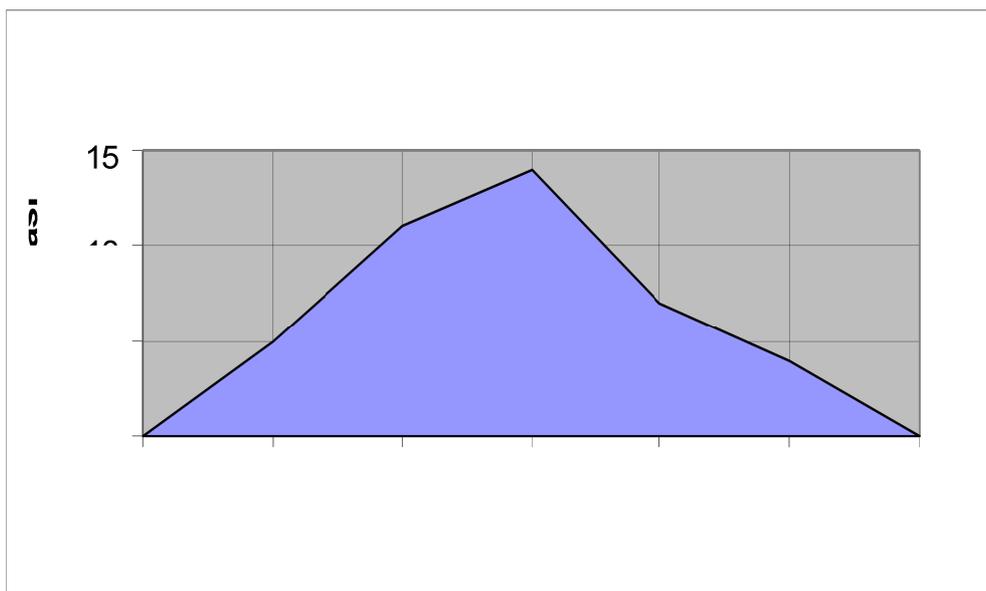


Grafico 6



Nei pazienti con AR è stato rilevato che la DLCO è normale nel 21% dei casi, lievemente ridotta nel 43% dei casi, moderatamente ridotta nel 29%, severamente ridotta nel 7% dei casi.

Grafico 7

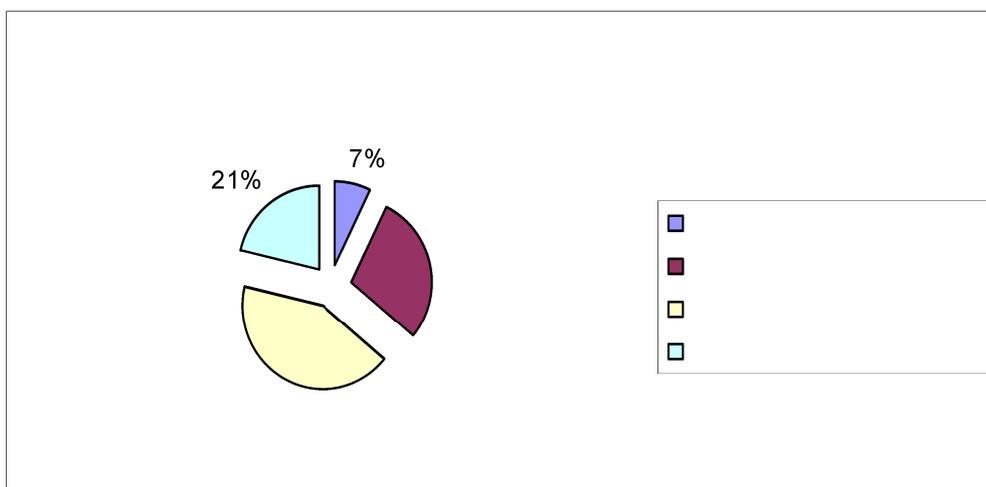
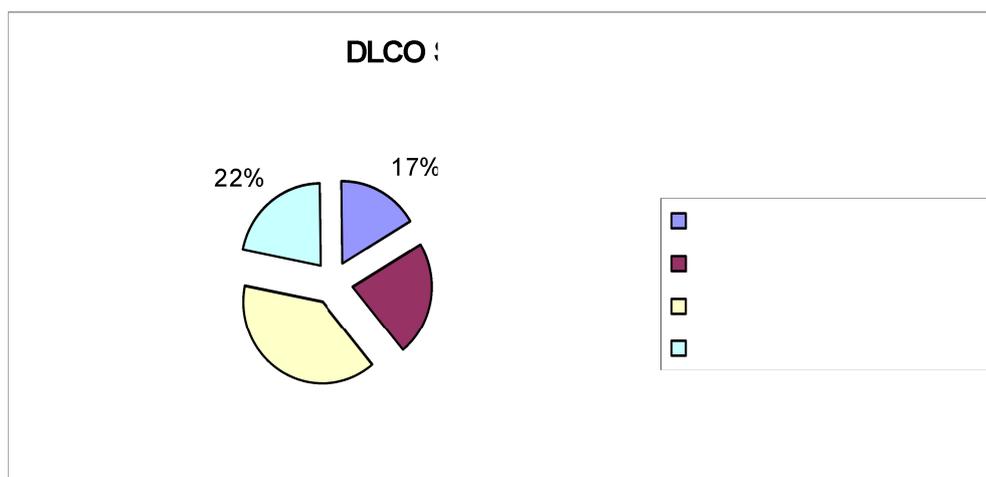


Grafico 8



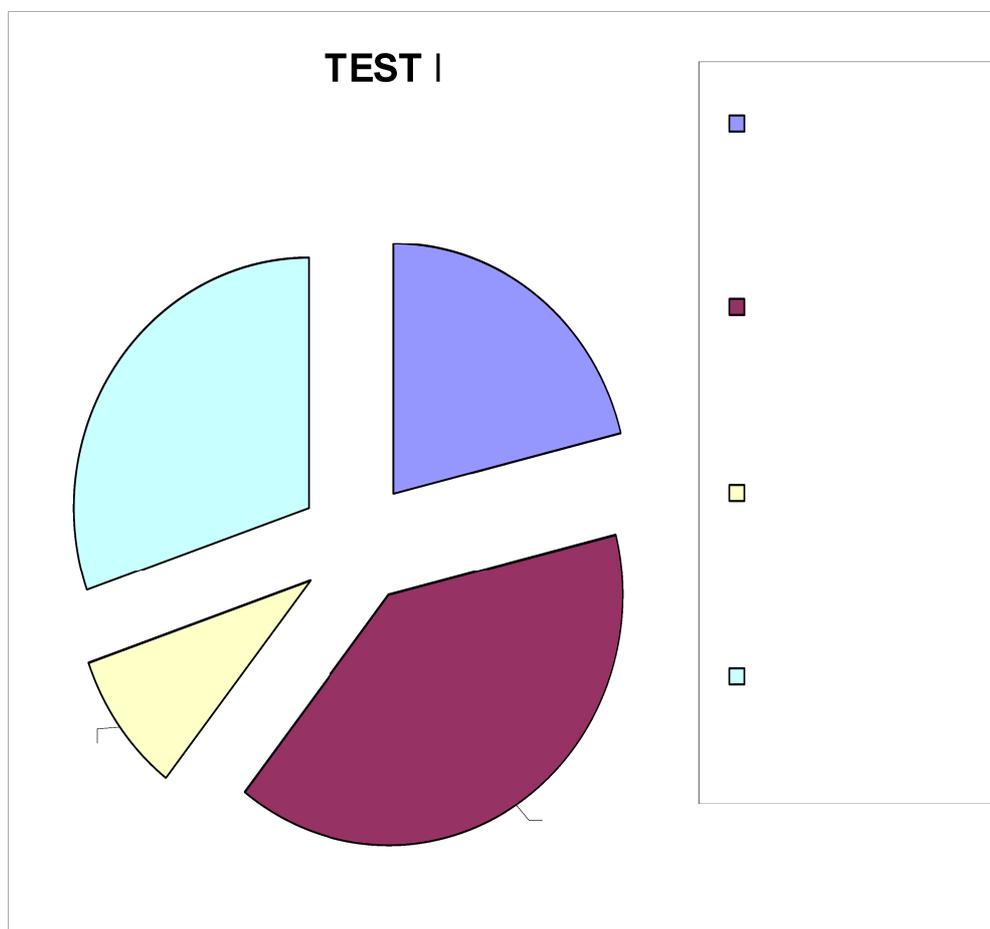
Nei pazienti con sclerodermia la DLCO è lievemente ridotta nel 39% dei casi, moderatamente ridotta nel 22%, severamente ridotta nel 17% dei casi e normale nel 22% dei casi.

Il fatto che la DLCO si presenti, nella maggior parte dei casi, ridotta nonostante la spirometria non rilevi ancora un deficit di tipo restrittivo, è probabilmente da mettere in relazione al fatto che, nelle fasi iniziali, la malattia polmonare è caratterizzata da una alveolite che influisce negativamente sull'integrità della membrana alveolo-capillare. Tale alterazione, che inizia a rendere difficoltosi gli scambi gassosi, viene registrata dalla misurazione della DLCO.

Il test del cammino, ha prodotto desaturazione con buona tolleranza allo sforzo fisico nel 21% dei pazienti, ha prodotto desaturazione con ridotta tolleranza allo sforzo fisico nel 30% dei pazienti, è stato eseguito e completato senza desaturazione nel 40% dei pazienti,

mentre nel rimanente 9% dei pazienti il test non è stato eseguibile per la presenza del fenomeno di Raynaud. In quest'ultimo caso infatti, il test del cammino non può essere eseguito con l'utilizzo del pulsossimetro, in quanto la vasocostrizione presente a livello del circolo periferico delle dita causa una riduzione del flusso sanguigno rivelabile dalla sonda che elaborerebbe quindi dati falsati. Sarebbe quindi preferibile disporre di sonde differenti adeguate all'esecuzione del test del cammino in pazienti con Raynaud.

Grafico 9



Dal momento che la seconda complicanza più frequente nei pazienti con SSc è l'ipertensione polmonare, sono stati valutati i valori di pressione polmonare riscontrati negli stessi.

La stima della pressione polmonare è stata eseguita mediante ecocardiografia con color-doppler e ha dimostrato la presenza di ipertensione polmonare (PH) nel 70% dei pazienti con sclerodermia.

Tabella 7

Normali	30%
Con Ipertensione polmonare	70%
Tot	100%

Grafico 10

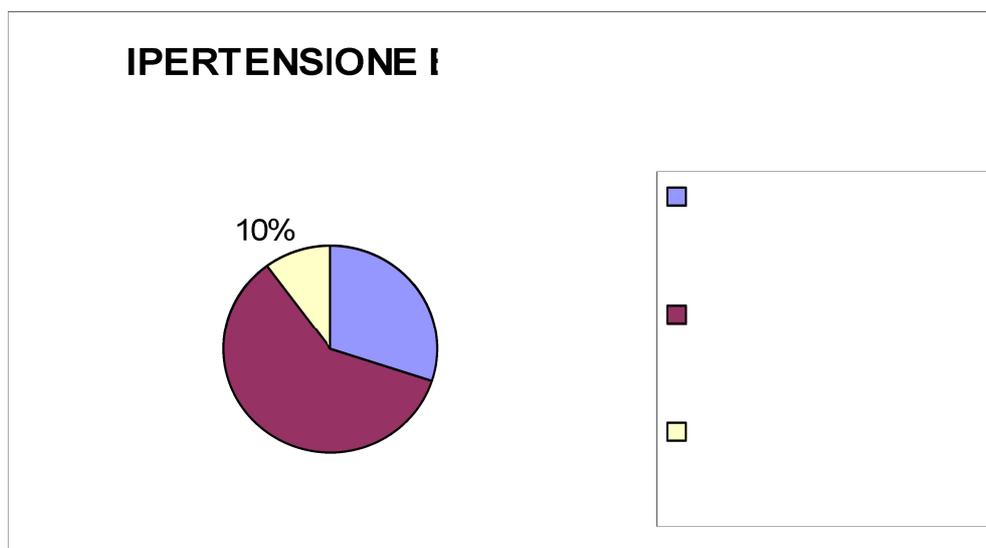


Mettendo a confronto i valori di pressione polmonare e di DLCO, è emerso che i pazienti con ipertensione polmonare mostravano una DLCO ridotta.

In questi pazienti è importante misurare la pressione polmonare perché, in accordo agli studi presenti in letteratura, la riduzione della DLCO potrebbe essere un indice predittivo di ipertensione polmonare.

In conclusione, il riscontro di una spirometria normale con valori ridotti di DLCO potrebbe essere attribuibile a un danno della membrana alveolo-capillare e/o all'ipertensione polmonare.

Grafico 11



Il gruppo di pazienti esaminati aveva eseguito un RX al torace in cui, segni sospetti di interstiziopatia, quali l'ispessimento dell'interstizio peri-bronco vasale, avevano indotto a richiedere un HRCT, capace di evidenziare le lesioni parenchimali agli stadi iniziali della patologia.

Sono state, quindi, raccolte e classificate le lesioni riscontrate alla HRCT dei pazienti con sclerodermia e artrite reumatoide (AR).

Le lesioni che si presentano con maggiore frequenza alla HRCT nella sclerodermia sono date dall'ispessimento reticolo nodulare, dalle opacità a vetro smerigliato (GGO) e dalle bronchiectasie da trazione; nella AR sono soprattutto rappresentate dall'ispessimento reticolo nodulare, dal GGO e dai noduli subpleurici, in accordo agli studi presenti in letteratura.

Il pattern radiologico descritto nelle due patologie, coincide con il pattern NSIP, che è il più frequentemente associato alle connettiviti, in accordo agli studi presenti in letteratura.

Tabella 8

	AR	Sclerodermia
GGO	47,4%	50%
Reticolazione	73,7%	80%
Bronchiectasie	26,3%	45%
Honeycombing	15,8%	5%
Noduli	31,6%	---

CONCLUSIONI

L'associazione tra interstiziopatie e connettivopatie è più frequente di quanto si possa pensare. Talvolta la diagnosi può essere semplice, in molti casi rappresenta una vera e propria sfida.

I sintomi respiratori o la presentazione dei sintomi sistemici conseguenti alla connettivite possono infatti essere sfumati e non evidenti ad un esame superficiale.

E' estremamente importante dinanzi ad una qualunque diagnosi di connettivite, valutare la possibilità di un eventuale coinvolgimento polmonare, attraverso esami radiologici mirati e prove di funzionalità respiratoria. Un approccio di questo genere ovviamente richiede la sensibilizzazione di più competenze mediche e una stretta collaborazione plurispecialistica.

BIBLIOGRAFIA

1. Adam S., Morgenthau, MD, FCCP, and Maria L. Padilla, MD
FCCP Mount Sinai Journal of Medicine **76: 2-23, 2009**
2. Claudio Rugarli “*Medicina interna sistematica*” **Masson 5°
edizione**
3. Eric B Meltzer and Paul W. Noble *Orphanet Journal of Rare
Diseases* **10.1186/1750-1172-3-8 2008**
4. *American thoracic Society* IPF: Diagnosis and Treatment
5. Christina Mueller-Mang, MD Claudia Grosse, MD Katharina
Schmid, MD Leopold Stiebellehner, MD Alexander A. Bankier,
MD “What every Radiologist should know about IPP”
Radiographics **2007**
6. TA Wynn “Cellular and molecular mechanisms of fibrosis” *J
Pathol.* **214(2): 199–210. doi:10.1002/path.2277 January 2008**
7. Vancheri C., Failla M., Crimi N. and Raghu G. *Eur Respir J* **35:
496-504 2010**

8. Harrison, *Principi di medicina interna* **Mc Graw Hill**
9. Crestani B., “The respiratory system in connective tissue disorders”, *Allergy* **2005**
10. R.M. Silver, A.U. Wells, Hystopathology and BAL, *Rheumatology* **2008;47:v62–v64**
11. C. Lamblin, C. Bergoin; T. Saelens, B. Wallert, “Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases”, *Eur Respir J* **2001, 18:Suppl.32, 69s-80s**
12. L. Mouthon, A. Bereznè, M. Brauner et el, “Interstitial lung disease in systemic sclerosis”, *Rev Mal Respir* **2009; 26: e-1 e-11.**
13. Jonathan G. Goldin, MB ChB, PhD; David A. Lynch, MD; Diane C. Strollo, MD; Robert D. Suh, MD; Dean E. Schraufnagel, MD, FCCP; Philip J. Clements, MD, MPH; Robert M. Elashoff, PhD; Daniel E. Furst, MD; Sarinnapha Vasunilashorn, BS; Michael F. McNitt-Gray, PhD; Mathew S. Brown, PhD; Michael D. Roth, MD, FCCP; and Donald P. Tashkin, MD, “High resolution CT scan findings in patients with

symptomatic Scleroderma-Related Interstitial Lung disease”,
Chest **2008;134;358-367**

14. M. Doveri, F. Frassi, A. Consensi, E. Vesprini, L. Gargani, M. Tafuri, E. Picano, A. Della Rossa, A. Delle Sedie, A. d’Ascanio, C. Giacomelli, L. Bazzichi, S. Bombardieri, “Le comete ultrasoniche polmonari (ULC): un nuovo segno ecografico di fibrosi polmonare nella sclerodermia”, *Reumatismo*, **2008; 60(3):180-184**

15. Vallerie V. McLaughlin, MD, FACC, FAHA, FCCP, Chair; Stephen L. Archer, MD, FACC, FAHA; David B. Badesch, MD, FCCP; Robyn J. Barst, MD, FACC, FAHA, FCCP; Harrison W. Farber, MD, FAHA, FCCP; Jonathan R. Lindner, MD, FACC; Michael A. Mathier, MD, FACC; Michael D. McGoon, MD, FACC, FCCP; Myung H. Park, MD, FACC; Robert S. Rosenson, MD, FACC, FAHA; Lewis J. Rubin, MD, FAHA, FCCP; Victor F. Tapson, MD; John Varga, MD, FACR “ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension”,
Circulation **2009;119;2250-2294**

16. C. M. Kahler and D. Colleselli, "Pulmonary arterial hypertension (PAH) in connective tissue diseases", *Rheumatology* **2006;45:iii11–iii13 doi:10.1093**
17. Stuart Rich, MD; Marlene Rabinovitch, MD "Diagnosis and treatment of secondary (Non-Category 1) pulmonary Hypertension" *Circulation* **118:2190-2199 2008**
18. Jay H. Ryu, MD; Michael J. Krowka, MD; Patricia A. Pellikka, MD; Karen L. Swanson, DO and Michael D. McGoon, MD "Pulmonary Hypertension in patients with interstitial lung diseases" *Mayo Clin Proc.* **82(3): 342-350 2007**
19. Wells A.U., Hausell D.M. et al "Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function"
20. T.S. Hallstrand, L.J. Boitano, W.C. Johnson, C.A. Spada, J.G. Hayes and G. Raghu "The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis" *Eur Respir J* **25:96-103 2005**
21. ATS Statement "Guidelines for the six-minute walk test" *Am J Respir Crit Care Med* **166(1):111-117 2002**

22. Bouros D. Wells A.U., Nicholson A.G. et al “Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with Sc and their relationship to outcome” *Am J Respir Crit Care Med* **161:1581-1586 2002**
23. Sotiris C.Plastiras, Stylianos P.Karadimitrakis et al “Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline” *Arthritis & Rheumatism* **55:598-602 2006**
24. Shoichi Miyamoto, Noritoshi nagaya et al “Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension” *Am J Respir Crit Care Med* **161:487-492 2000**
25. Witt C., Borges A.C. et al “Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis” *Ann Rheum Dis* **58:635-640 1999**
26. Schmidt K., Martinez L., Witt C. et al “Bronchoalveolar lavage fluid cytokines and chemokines as markers and predictors for the

outcome of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients”

Arthritis Research & Therapy **11:R111 2009**

27. Kähler C.M and Colleselli D. “Pulmonary arterial hypertension (PAH) in connective tissue diseases” *Rheumatology* **45:iii11-iii13**

2006

28. Stuart Rich, MD; Marlene rabinovitch, MD “Diagnosis and Treatment of secondary (Non-Category 1) pulmonary hypertension” *Circulation* **118:2190-unctions**

29. Ryu J.H., Krowka M.J., Pellikka A. et al “Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung diseases” *Mayo Clin Proc* **82(3):342-350 2007**

30. Perez T., Cortet B. et al “Airways involvement in rheumatoid arthritis” *Am J Respir Crit Care Med* **157:1658-1665 1998**

31. Lee, Kim et al “Histopathologic pattern and clinical features of AR-ILD” *Chest* **2005**

32. Bernard Cortet, Thierry Perez, Nicolas Roux, René-Marc Flipo, Bernard Duquesnoy, Bernard Delcambre, Martine Rémy-Jardin “Pulmonary function tests and high resolution computed

tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis”

Annals of the Rheumatic Diseases **56:596–600 1997**

- 33.** Tanaka N. et al “Rheumatoid arthritis: related lung diseases: CT findings” *Radiology* **232:81-91 2004**
- 34.** Rodriguez P. et al “Bronchogenic carcinoma associated with rheumatoid arthritis: role of FDG-PET scans” *Rheumatology* **45:359-360 2006**
- 35.** La Montagna G. et al “Safety of methotrexate in rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study in clinical practice” *Reumatismo* **58(4):261-267 2006**
- 36.** Avnon L.S., Manzur F. et al “Pulmonary functions testing in patients with rheumatoid arthritis” *IMAJ* **vol.12 February 2009**
- 37.** Ryu J. H., Daniels C.E. et al “Diagnosis of interstitial lung diseases” *Mayo Clin Proc* **82(8):976-986 2007**
- 38.** Tzelepis G.E., Toya S.P. et al “Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias” *Eur Respir J* **31:11-20 2008**

39. White B., Moore W.C. et al “Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis” *Ann Intern Med* **132:947-954 2000**
40. Herbert Y. Reynolds “Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease” *Chest* **113:192-202 1998**
41. Martinez et al “Comparison of disease progression and mortality of connective tissue disease related interstitial lung disease and idiopathic interstitial pneumonia” *Arthritis & Rheumatism* **vol.53 n.4:549-557 2005**
42. G. Valentini “Terapia della sclerosi sistemica” *Reumatismo* **56:1-8 2004**
43. *American Thoracic Society* “Idiopathic pulmonary fibrosis:diagnosis and treatment” **1999**
44. Steen V. and Medsger TA “Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement” *Arthritis Rheum* **Feb;48(2):516-22 2003**
45. Park J.H., Kim D.S. et al “Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia” *Am J Respir Care Med* **175: 705-711 2007**

46. Denton C. P. “Therapeutic targets in systemic sclerosis”

Arthritis Research & Therapy **9 (Suppl 2). S6 2007**