Interessamento polmonare associato a patologia infiammatoria intestinale

Lung involvement associated with inflammatory bowel disease

Roberto Serini[1] *(foto)*
Ercole Turrini[1]
Federica Maselli[1]
Rossano Dallari[1]
Giulio Rossi[2]

[1] U.O.C. di Pneumologia, Nuovo Ospedale Civile di Sassuolo-AUSL di Modena; [2] U.O.C. Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Riassunto

Le manifestazioni extraintestinali della malattia infiammatoria intestinale *(Inflammatory Bowel Disease*, IBD) possono interessare fino a metà di tutti i pazienti. Tra le manifestazioni extraintestinali, l'interessamento polmonare è relativamente raro e spesso trascurato. Le manifestazioni polmonari di IBD possono essere divise nella patologia delle vie aeree, del parenchima polmonare, nella malattia tromboembolica, della pleura, nelle anomalie dei test di funzionalità polmonare e nelle reazioni avverse da farmaco.
Lo spettro di manifestazioni polmonari da IBD è ampio e i sintomi possono mimare altre malattie. Anche se poco frequenti, i medici che si occupano di IBD devono conoscere queste condizioni. La conoscenza di queste manifestazioni in associazione ai dati clinici sono essenziali per stabilire la diagnosi e il corretto trattamento. Il trattamento dei disturbi respiratori correlati a IBD dipende dal tipo di coinvolgimento polmonare e nella maggior parte dei pazienti gli steroidi sono necessari nel trattamento iniziale. I corticosteroidi, sia sistemici che in aerosol, rappresentano il principale approccio terapeutico mentre gli antibiotici dovrebbero essere somministrati in caso di processi infettivi.

Parole chiave
Patologia infiammatoria intestinale • Rettocolite ulcerosa • Patologia polmonare

Key words
Inflammatory bowel disease • Ulcerative colitis • Lung disease

Summary

Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease (IBD) may affect up to half of all patients. Among the extraintestinal manifestations, those involving the lungs are relatively rare and often overlooked. Pulmonary manifestations of IBD may be divided into airway disease, lung parenchymal disease, thromboembolic disease, pleural disease, pulmonary function test abnormalities, and adverse drug reactions. The spectrum of pulmonary manifestations of IBD is broad, and the symptoms may mimic other diseases. Although infrequent, physicians dealing with IBD must be aware of these conditions. Knowledge of these manifestations in conjunction with clinical data is essential for establishing the correct diagnosis and treatment. The treatment of IBD-related respiratory disorders depends on the specific pattern of involvement, and in most patients, steroids are required in the initial management. Corticosteroids, both systemic and aerosolized, are the mainstay therapeutic approach, while antibiotics must also be administered in the case of infectious processes.

Ricevuto il 28-4-2016.
Accettato il 30-8-2016.

Introduzione

Le malattie infiammatorie intestinali (*Inflammatory Bowel Disease*, IBD) che comprendono il morbo di Crohn (*Crohn Disease*, CD) e la colite ulcerosa (*Ulcerative Colitis,* UC), oltre alle cosiddette "coliti indeterminate", rappresentano un gruppo di patologie infiammatorie croniche ad eziologia sconosciuta che interessano il tratto gastrointestinale.

Nei pazienti affetti da IBD, in una percentuale che varia tra il 21% e 41% [1], si osservano manifestazioni extraintestinali e sistemiche. L'aumento della percentuale si correla alla durata della patologia intestinale. Le manifestazioni extraintestinali rappresentano una significativa causa di morbilità e potrebbero essere particolarmente fastidiose per il paziente.

Nei pazienti affetti da IBD si osservano manifestazioni extraintestinali e sistemiche (21-41%), con raro interessamento polmonare.

Le manifestazioni extraintestinali sono più comunemente osservate nel CD ed includono l'interessamento cutaneo (pioderma gangrenoso ed eritema nodoso), oculare (uveite anteriore ed episclerite), epatico (pericolangite e steatosi epatica) ed articolare (artropatie periferiche), oltre ad ulcere orali e trombosi venosa [2]. Raro

Roberto Serini
U.O.C. di Pneumologia
Nuovo Ospedale Civile di Sassuolo
AUSL di Modena
via Francesco Ruini, 2
41049 Sassuolo (MO)
robi.s@tin.it

sembra essere l'interessamento polmonare [3], probabilmente per la difficoltà nello stabilire la relazione tra il sintomo respiratorio e l'IBD in quei pazienti con sintomi respiratori già presenti prima della diagnosi di IBD o nei fumatori attivi. Per tale motivo, non vi sono dati sulla reale prevalenza dell'interessamento polmonare dovuto ad IBD. Non vi sono biomarcatori specifici utilizzabili per valutare l'attività di malattia polmonare correlata a IBD e/o in grado di predirne l'evoluzione; al contrario, nell'IBD abbiamo a disposizione marcatori sierici (PCR) e soprattutto fecali (lattoferrina e calprotectina).

L'interessamento polmonare da IBD può precedere le manifestazioni intestinali oppure manifestarsi anni dopo la diagnosi, non correlando con l'attività della malattia.

La presenza di IBD non è un prerequisito per la comparsa di alterazioni respiratorie in quanto è stato riportato lo sviluppo di patologia broncopolmonare anche in pazienti colostomizzati [4]. L'interessamento polmonare da IBD oltre che precedere le manifestazioni infiammatorie intestinali può anche manifestarsi anni dopo la diagnosi in modo evidente o subclinico, non correlando con la durata della malattia né con la sua attività [5].

La patogenesi del coinvolgimento polmonare in pazienti affetti da IBD potrebbe trovare spiegazione nella condivisione dell'origine embriogenica dei sistemi respiratorio e intestinale.

La patogenesi del coinvolgimento polmonare in pazienti affetti da IBD potrebbe trovare spiegazione nella condivisione dell'origine embriogenica da parte del sistema respiratorio ed intestinale. Entrambi originano dal foglietto endodermico e sono formati da epitelio colonnare con cellule caliciformi che secernono muco.

Il polmone ed il tratto gastroenterico presentano, a livello della sottomucosa, tessuto linfoide cruciale nella difesa dell'ospite in risposta all'esposizione dell'epitelio a fattori ambientali.

Il polmone ed il tratto gastroenterico, inoltre, presentano, a livello della sottomucosa, tessuto linfoide che gioca un ruolo cruciale nella difesa dell'ospite [6]. In teoria, le alterazioni intestinali e broncopolmonari che si riscontrano nei pazienti affetti da IBD risulterebbero essere secondarie all'esposizione dell'epitelio a fattori ambientali, quali il fumo (nella CD), lo stress, le infezioni, i farmaci e la dieta che conduce a sensibilizzazione del tessuto linfoide ed infiammazione [7]. Le cellule infiammatorie a livello intestinale, una volta attivate, sono in grado di produrre numerose citochine che, in associazione ad altri mediatori tra i quali i *toll like receptor* (TLR) [8], sofisticato sistema di recettori trans-membrana, regolano le cellule endoteliali, la migrazione dei leucociti ed incrementano i metaboliti reattivi dell'ossigeno con conseguente danno del parenchima polmonare [9].

Il coinvolgimento polmonare secondario alle IBD è ben descritto in letteratura, problematiche sono la sua valutazione e il trattamento.

Interessamento polmonare associato a IBD

Patologie delle vie aeree

In letteratura è stato riportato [10] il coinvolgimento delle vie aeree, dalla trachea ai bronchioli in associazione alle IBD. La patogenesi delle IBD in correlazione con le patologie delle vie aeree non è nota, ma è chiara la natura infiammatoria.

La presenza di importante infiammazione ed ostruzione della trachea fino alla stenosi tracheale rientra nelle manifestazioni rare delle IBD.

La presenza di importante infiammazione ed ostruzione della trachea fino alla stenosi tracheale rientra nelle manifestazioni rare delle IBD. Endoscopicamente si osserva una mucosa irregolarmente più delicata e facile al sanguinamento [11]; l'epitelio tracheale appare spesso ulcerato e sostituito da un sottile strato di fibrina o può presentarsi con aspetto ad acciottolato molto simile a quello intestinale interessato dalle IBD. I sintomi principali sono rappresentati dalla tosse, dalla dispnea, dallo stridore e dalla raucedine [12]. Oltre all'interessamento tracheale, il coinvolgimento delle alte vie aeree comprende la stenosi glottica e sottoglottica [7]. La diagnosi necessita della valutazione radiologica tramite RX torace e TC torace che mostra la stenosi a qualsiasi livello della trachea e corrispondente ispessimento circonferenziale della parete tracheale. Non sembra esista correlazione con il sesso o il tipo di IBD. L'interessamento delle grandi vie respiratorie è fortemente associato alla UC [13] e ne rappresenta la più frequente manifestazione. I bronchi mostrano infiammazione e suppurazione che portano a quadri di bronchite e alla formazione di bronchiectasie presenti nel 66% di casi di IBD con interessamento delle grandi vie respiratorie [7]. Le bronchiectasie dovrebbero essere sospettate quando, in pazienti affetti da IBD, si presentino nuovi sintomi respiratori, in particolar modo tosse produttiva, persistente e senza apparente spiegazione. Spesso i sintomi si presentano durante le fasi di inattività della IBD ed è stato dimostrato [8] che, in seguito a colectomia, si assiste ad un drammatico spostamento dell'infiammazione verso le cellule bronchiali e dell'epitelio alveolare. Il secondo quadro di

interessamento delle grandi vie respiratorie, dopo le bronchiectasie, è rappresentato dalla bronchite che si manifesta con tosse cronica ed espettorazione purulenta poco responsive alla terapia antibiotica [14] o come bronchite acuta.

L'interessamento delle piccole vie respiratorie dal punto di vista clinico è poco frequente. Tali alterazioni sembrano svilupparsi prima ed in pazienti più giovani rispetto a quello che si osserva per le grandi vie respiratorie [15]. Tra le patologie più frequenti ritroviamo le bronchioliti [16] che spesso si associano a moderata tosse e broncorrea cronica.

La terapia steroidea nelle patologie delle grandi vie aeree sembra essere efficace, ma le raccomandazioni per il suo utilizzo, i dosaggi e la via di somministrazione rimangono empiriche. È stato riportato un miglioramento clinico dalla sola terapia steroidea per via inalatoria, più efficace e meglio tollerata, o in associazione alla terapia sistemica [2]. L'inefficacia della sola terapia inalatoria potrebbe essere secondaria alla presenza di secrezioni all'interno delle vie aeree; in questi casi sono raccomandati steroidi per via sistemica [14].

Nelle patologie delle piccole vie aeree, generalmente refrattarie alla terapia steroidea per via inalatoria, viene preferita la via sistemica a bassi dosaggi [2]. La chirurgia del colon, che potrebbe aggravare la patologia respiratoria [17], non è raccomandata come trattamento.

Patologie del parenchima polmonare

L'interessamento polmonare associato alle IBD non è comune. Contrariamente alle altre manifestazioni extraintestinali delle IBD, l'interessamento polmonare si riscontra più comunemente con la UC rispetto al CD [2]. L'età di presentazione varia e si riscontra una leggera predominanza nelle donne.

La polmonite in organizzazione con bronchiolite obliterante (BOOP) è il pattern istologico polmonare più frequentemente associato a IBD.

La polmonite in organizzazione con bronchiolite obliterante (*Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia*, BOOP) è il pattern istologico polmonare più frequentemente associato a IBD [18]. Altre forme di interessamento polmonare correlate alle IBD o secondarie a tossicità polmonare sono le Polmoniti Eosinofile (PE) e le Pneumopatie Interstiziali non Specifiche (NSIP).

Non di frequente sono stati riportati in associazione alle IBD noduli polmonari. Istologicamente sono caratterizzati da uno sterile aggregato di neutrofili con necrosi; caratteristiche simili si riscontrano anche nei noduli dell'artrite reumatoide, nella granulomatosi di Wegener e negli emboli polmonari settici. A fini terapeutici è fondamentale distinguerli dai noduli neoplastici ed infettivi.

Come per le patologie delle vie aeree, anche nelle patologie del parenchima polmonare secondarie alle IBD, la terapia è basata sull'uso di steroidi per via inalatoria e/o sistemica che determinano una drammatica risposta.

Patologie tromboemboliche

Nelle IBD è presente una condizione di infiammazione cronica caratterizzata da coinvolgimenti micro e macrovascolari. Lo stato infiammatorio e la risposta immune possono portare a disfunzione endoteliale, fase iniziale del processo aterosclerotico [19]. Nei pazienti affetti da IBD l'incidenza di eventi tromboembolici è 3-4 volte maggiore rispetto a soggetti sani di uguale età [20]. L'evento tromboembolico più frequente è il tromboembolismo venoso. È stato osservato che fino ad un terzo degli eventi tromboembolici in questa popolazione si ha durante le fasi di inattività della patologia infiammatoria intestinale, suggerendo un fattore di rischio sconosciuto non correlato al trattamento o all'attività di malattia [7].

Patologie della pleura

Raramente le IBD coinvolgono lo spazio pleurico e quello pericardico [21], rappresentando una manifestazione extrapolmonare probabilmente sottodiagnosticata e non descritta. La maggior parte dei pazienti sono giovani maschi affetti da UC in fase stabile. Sono stati descritti casi di pneumotorace [22], ispessimenti pleurici [23], pleuriti ed essudati [24]. Il versamento pleurico secondario a IBD si presenta solitamente monolaterale, con caratteristiche di essudato ricco di neutrofili e a volte emorragico. Sono raramente necessarie le biopsie pleuriche o pericardiche che comunque mostrano un quadro non specifico di infiammazione acuta e cronica [25]. Il trattamento si basa sull'utilizzo di corticosteroidi.

Alterazione dei test di funzionalità polmonare

Le Prove di Funzionalità Respiratoria (PFR) risultano frequentemente alterate nei pazienti affetti da IBD in assenza di sintomi respiratori o alterazioni all'RX del torace [26].

Le Prove di Funzionalità Respiratoria possono risultare alterate nei pazienti affetti da IBD in assenza di sintomi respiratori.

In una revisione della letteratura che prendeva in considerazione più di 600 pazienti affetti da CU, se paragonati a soggetti sani, una percentuale superiore al 50% mostrava alterazioni alle PFR e l'alterazione più comune era la riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (*Diffusion Lung CO*, $D_{L_{CO}}$) [27]. La gravità e la frequenza delle alterazioni alle PFR aumentano durante le fasi attive di malattia non mostrando

differenza nei pazienti affetti da UC piuttosto che da CD [28]. Il meccanismo di tali alterazioni rimane sconosciuto.

Interessamento polmonare secondario ai farmaci

Nei pazienti affetti da IBD vengono utilizzati diversi farmaci per periodi prolungati; non sorprende che alcuni di questi possano causare problematiche a livello polmonare. La sospensione di tali trattamenti solitamente determina la risoluzione dell'interessamento polmonare. La biopsia polmonare è consigliata qualora le alterazioni polmonari persistano dopo la sospensione del farmaco.

Azatioprina e mercaptopurina

L'azatioprina (AZA) e la mercaptopurina (6-AM) sono due opzioni terapeutiche nei pazienti affetti da IBD moderata severa. Dal 10% al 29% dei pazienti trattati con questi farmaci sono costretti a interrompere la terapia a causa degli effetti collaterali. In letteratura ci sono poche segnalazioni relative alla tossicità polmonare secondaria all'uso di questi farmaci, tra queste, sono stati descritti casi di polmonite interstiziale [29], BOOP [30], fibrosi ed edema polmonare [31]. Sebbene raramente, l'AZA e la 6-MP possono causare tossicità polmonare diretta dose-dipendente [30].

Sulfasalazina e mesalazina

Entrambi questi farmaci vengono comunemente utilizzati per il trattamento a lungo termine dei pazienti affetti da IBD. I loro effetti collaterali sembrano essere dose dipendente o idiosincrasici. L'interessamento polmonare secondario all'uso di tali farmaci può determinare quadri di patologia interstiziale [32], pleuriti eosinofile [33], polmoniti eosinofile [34] e quadri di bronchiolite obliterante [35]. Nella maggior parte dei casi i sintomi si presentano da 2 a 6 mesi dall'inizio della terapia; in pochi casi già dopo pochi giorni o dopo anni. La tossicità polmonare è reversibile in seguito alla sospensione del farmaco ed in alcuni casi è necessario l'utilizzo di terapia corticosteroidea [36].

Methotrexate

Il methotrexate (MTX) può essere causa di effetti collaterali a livello polmonare anche letali [37]. Il meccanismo che determina il danno polmonare rimane non chiaro, anche se i dati ottenuti da biopsie polmonari e BAL indicano una reazione di ipersensibilità [38]. La diagnosi è difficoltosa in quanto non esistono segni patognomonici ed i sintomi di accompagnamento, dispnea, tosse secca e febbre, risultano comuni ad altre patologie respiratorie. Data la pericolosità del MTX, i pazienti che ne fanno uso dovrebbero essere monitorati ed educati a segnalare ogni nuovo sintomo respiratorio.

Terapie biologiche

Negli ultimi anni l'uso delle terapie biologiche con gli anti-TNF, quali l'infliximab, l'adalimumab e il certolizumab, ha determinato un significativo miglioramento nella terapia delle IBD. A causa del riscontro di importanti effetti collaterali, l'uso di tali farmaci richiede un attento monitoraggio [39]. È stato osservato che spesso la soppressione della risposta immunitaria T-linfocita mediata determina infezioni opportunistiche, la più frequente delle quali è rappresentata dalla tubercolosi [40]. Soprattutto nei pazienti più anziani l'utilizzo di tali farmaci è stato associato a polmoniti da *Pneumocystis jirovecii* [41], istoplasmosi, aspergillosi, nocardiosi, actinomicosi e listeriosi [42-46]. Oltre alle temute infezioni, tali farmaci possono indurre altre complicanze meno frequenti a livello polmonare, quali sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome,* ARDS) [47], emorragia alveolare diffusa [48], bronchioliti non infiammatorie a pattern nodulare [49] e patologie interstiziali polmonari [50].

Una possibile tossicità polmonare secondaria a farmaci impiegati per il trattamento delle IBD va considerata come diagnosi differenziale.

Tutti i pazienti trattati con terapie biologiche richiedono un'attenta osservazione di segni o sintomi di immunodepressione.

Conclusioni

Le manifestazioni polmonari nelle IBD sono sempre più riconosciute. Il coinvolgimento del sistema respiratorio nelle IBD, che può variare da una semplice alterazione della funzionalità polmonare in assenza di sintomi al quadro di alveolite fibrosante correlato a maggior rischio di mortalità, è relativamente raro, ma potenzialmente pericoloso. L'identificazione precoce dell'interessamento polmonare è importante al fine di prevenire il futuro danno polmonare. Le manifestazioni nel polmone variano e rappresentano spesso un problema diagnostico. È importante che il medico mantenga un alto indice di sospetto di eventuale interessamento polmonare nella valutazione di un paziente affetto da IBD al fine di istituire un corretto e precoce trattamento. Gli steroidi sono efficaci nella maggioranza dei casi.

Bibliografia

1 Rankin GB. *Extraintestinal and systemic manifestations of inflammatory bowel disease*. Med Clin North Am 1990;74:39-50.

2 Camus P, Piard F, Ashcroft T, et al. *The lung in inflammatory bowel disease.* Medicine (Baltimore) 1993;72:151-83.

3 Loftus EV. *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences*. Gastroenterology 2004;126:1504-17.

4 Weatherhead M, Masson S, Bourke SJ, et al. *Interstitial pneumonitis after infliximab therapy for Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis 2006;12:427-8.

5 Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. *Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases.* World J Gastroenterol 2006;12:4819-31.

6 Van Lierop PP, Samsom JN, Escher JC, Nieuwenhuis EE. *Role of the innate immune system in the pathogenesis of inflammatory bowel disease.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48:142-51.

7 Black H, Mendoza M, Murin S. *Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease*. Chest 2007;131:524-32.

8 Papanikolaou I, Kagouridis K, Papiris SA. *Patterns of airway involvement in inflammatory bowel diseases.* World J Gastrointest Pathophysiol 2014;5:560-9.

9 Marvisi M, Fornasari G. *Is the lung a target organ in inflammatory bowel disease?* Recenti Prog Med 2001;92:774-7.

10 Shneerson JM. *Lung bullae, bronchiectasis, and Hashimoto's disease associated with ulcerative colitis treated by colectomy.* Thorax 1981;36:313-4.

11 Karasalihoğlu A, Kutlu K, Yilmaz T. *Laryngotracheal obstruction in ulcerative colitis (apropos of a case).* Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 1988;109:469-71.

12 Vasishta S, Wood JB, McGinty F. *Ulcerative tracheobronchitis years after colectomy for ulcerative colitis.* Chest 1994;106:1279-81.

13 Spira A, Grossman R, Balter M. *Large airway disease associated with inflammatory bowel disease.* Chest 1998;113:1723-6.

14 Cohen M, Sahn SA. *Bronchiectasis in systemic diseases*. Chest 1999;116:1063-74.

15 Wilcox P, Miller R, Miller G, et al. *Airway involvement in ulcerative colitis.* Chest 1987;92:18-22.

16 Serrano J, Plaza V, Franquet T, et al. *Bronchiolitis associated with ulcerative colitis.* Arch Bronconeumol 1996;32:151-4.

17 Gionchetti P, Schiavina M, Campieri M, et al. *Bronchopulmonary involvement in ulcerative colitis.* J Clin Gastroenterol 1990;12:647-50.

18 Kubota Y, Hosogi S, Iwasaki Y. *A case of Crohn's disease with broncho-bronchiolitis*. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2004;42:655-9.

19 Principi M, Mastrolonardo M, Scicchitano P, et al. *Endothelial function and cardiovascular risk in active inflammatory bowel diseases.* J Crohns Colitis 2013;7:e427-33.

20 Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. *Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism?* Gut 2004;53:542-8.

21 Faller M, Gasser B, Massard G, et al. *Pulmonary migratory infiltrates and pachypleuritis in a patient with Crohn's disease*. Respiration 2000;67:459-63.

22 Smith PA, Crampton JR, Pritchard S, Li C. *Pneumothorax as a presenting feature of granulomatous disease of the lung in a patient with Crohn's disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009; 21:237-40.

23 Desai D, Patil S, Udwadia Z, et al. *Pulmonary manifestations in inflammatory bowel disease: a prospective study.* Indian J Gastroenterol 2011;30:225-8.

24 Mukhopadhyay D, Nasr K, Grossman BJ, Kirsner JB. *Pericarditis associated with inflammatory bowel disease.* JAMA 1970;211:1540-2.

25 Abu-Hijleh M, Evans S, Aswad B. *Pleuropericarditis in a patient with inflammatory bowel disease: a case presentation and review of the literature.* Lung 2010;188:505-10.

26 Kuzela L, Vavrecka A, Prikazska M, et al. *Pulmonary complications in patients with inflammatory bowel disease.* Hepatogastroenterology 1999;46:1714-9.

27 Storch I, Sachar D, Katz S. *Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease.* Inflamm Bowel Dis 2003; 9:104-15.

28 Raj AA, Birring SS, Green R, et al. *Prevalence of inflammatory bowel disease in patients with airways disease.* Respir Med 2008;102:780-5.

29 Nagy F, Molnar T, Makula E, et al. *A case of interstitial pneumonitis in a patient with ulcerative colitis treated with azathioprine.* World J Gastroenterol 2007;13:316-9.

30 Ananthakrishnan AN, Attila T, Otterson MF, et al. *Severe pulmonary toxicity after azathioprine/6-mercaptopurine initiation for the treatment of inflammatory bowel disease.* J Clin Gastroenterol 2007;41:682-8.

31 Fauroux B, Meyer-Milsztain A, Boccon-Gibod L, et al. *Cytotoxic drug-induced pulmonary disease in infants and children.* Pediatr Pulmonol 1994;18:347-55.

32 Foster RA, Zander DS, Mergo PJ, Valentine JF. *Mesalamine-related lung disease: clinical, radiographic, and pathologic manifestations.* Inflamm Bowel Dis 2003;9:308-15.

33 Trisolini R, Dore R, Biagi F, et al. *Eosinophilic pleural effusion due to mesalamine. Report of a rare occurrence.* Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2000;17:288-91.

34 Kim JH, Lee JH, Koh ES, et al. *Acute eosinophilic pneumonia related to a mesalazine suppository.* Asia Pac Allergy 2013;3:136-9.

35 Haralambou G, Teirstein AS, Gil J, Present DH. *Bronchiolitis obliterans in a patient with ulcerative colitis receiving mesalamine.* Mt Sinai J Med 2001;68:384-8.

36 Sossai P, Cappellato MG, Stefani S. *Can a drug-induced pulmonary hypersensitivity reaction be dose-dependent? A case with mesalamine*. Mt Sinai J Med 2001;68:389-95.

37 Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, et al. *Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients.* Eur Respir J 2000;15:373-81.

38 White DA, Rankin JA, Stover DE, et al. *Methotrexate pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings suggest an immunologic disorder.* Am Rev Respir Dis 1989;139:18-21.

39 Hoentjen F, van Bodegraven AA. *Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in infammatory bowel disease.* World J Gastroenterol 2009;15:2067-73.

40 Milenković B, Dudvarski-Ilić A, Janković G, et al. *Anti-TNF treatment and miliary tuberculosis in Crohn's disease.* Srp Arh Celok Lek 2007;139:514-7.

41 Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia after in infliximab therapy: a review of 84 cases*. Dig Dis Sci 2007;52:1481-4.

42 Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. *The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients*. Gastroenterology 2004;126:19-31.

43 Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. *Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy.* Mayo Clin Proc 2008;83:181-94.

44 Cohen RD, Bowie WR, Enns R, et al. *Pulmonary actinomycosis complicating infliximab therapy for Crohn's disease.* Thorax 2007;62:1013-4.

45 Kasai S, Tokuda H, Otsuka Y, et al. *Two cases of respiratory infection complicating treatment with infliximab*. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2007;45:366-71.

46 Stratakos G, Kalomenidis I, Papas V, et al. *Cough and fever in a female with Crohn's disease receiving infliximab.* Eur Respir J 2005;26:354-7.

47 Riegert-Johnson DL, Godfrey JA, Myers JL, et al. *Delayed hypersensitivity reaction and acute respiratory distress syndrome following infliximab infusion.* Inflamm Bowel Dis 2002;8:186-91.

48 Panagi S, Palka W, Korelitz BI, et al. *Diffuse alveolar hemorrhage after infliximab treatment of Crohn's disease.* Inflamm Bowel Dis 2004;10:274-7.

49 Reid JD, Bressler B, English J. *A case of adalimumab-induced pneumonitis in a 45-year-old man with Crohn's disease.* Can Respir J 2011;18:262-4.

50 Ostör AJ, Chilvers ER, Somerville MF, et al. *Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis.* J Rheumatol 2006;33:622-8.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

AIPO RICERCHE
Via Antonio da Recanate, 2 – 20124 MILANO
Tel. +39 02 36590350 – Fax +39 02 67382337
segreteria@aiporicerche.it – www.aiporicerche.it

aiponet
Dal 2004 al servizio della Pneumologia Italiana
aiposegreteria@aiporicerche.it
www.aiponet.it
seguici su