Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio **2023**;38:143-150
doi: 10.36166/2531-4920-665

Articolo di revisione / *Review article*

Interstiziopatie polmonari (IP) associate alle connettiviti: un *puzzle* articolato

Connective Tissue Diseases associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILDs): a complex puzzle

Serena Bellani[1], Giacomo Giulianelli[1], Elisabetta Balestro[2]

[1] Università degli Studi di Padova, Padova; [2] Unità Operativa di Pneumologia, Azienda Ospedale Università di Padova, Padova

Riassunto

Le interstiziopatie polmonari (IP) rappresentano una complicanza d'organo che si associa frequentemente alle connettiviti sistemiche contribuendo a determinare una prognosi sfavorevole aumentandone la morbilità e la mortalità.

Le principali connettiviti che si associano ad un coinvolgimento dell'interstizio polmonare sono l'artrite reumatoide (AR), la sclerosi sistemica (ScS) e le miositi infiammatorie idiopatiche (MII), tra cui la dermatomiosite (DM), la polimiosite (PM) e la sindrome da anticorpi antisintetasi (SaS). Rientrano, comunque, tra le patologie autoimmuni complicate da interstiziopatia polmonare, anche la sindrome di Sjögren (SS), il lupus eritematoso sistemico (LES) e la connettivite mista (CM).

La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) è l'esame cardine per l'identificazione di interstiziopatia polmonare e per la definizione degli specifici *pattern* radiologici. A tale riguardo, le IP associate alle connettiviti possono presentarsi come: polmonite interstiziale usuale (*usual interstitial pneumonia*, UIP), polmonite interstiziale non specifica (*non-specific interstitial pneumonia*, NSIP), polmonite in organizzazione (*organizing pneumonia*, OP), polmonite interstiziale linfocitaria (*lymphocytic interstitial pneumonitis*, LIP), polmonite interstiziale desquamativa (*desquamative interstitial pneumonia*, DIP), danno alveolare diffuso (*diffuse alveolar damage*, DAD), bronchiolite.

In questo articolo di revisione ci siamo posti l'obiettivo di passare in rassegna le manifestazioni polmonari interstiziali delle principali connettiviti, focalizzandoci sulla prevalenza, sulla presentazione clinica e radiologica e sulla prognosi.

Parole chiave: interstiziopatie polmonari, connettiviti, *pattern* radiologici, artrite reumatoide, sclerosi sistemica, miositi infiammatorie idiopatiche

Summary

Interstitial diseases represent one of the most frequent type of lung involvement associated with connective tissue diseases and contribute to increased morbidity and mortality.

The main connective tissue diseases associated with interstitial lung disease are rheumatoid arthritis (RA), systemic sclerosis (SSc) and idiopathic inflammatory myositis (IIM), including dermatomyositis (DM), polymyositis (PM) and antisynthetase syndrome (ASS). However, the autoimmune diseases that cause interstitial lung disease also include Sjögren's syndrome (SS), systemic lupus erythematosus (SLE) and mixed connective disease (MCTD).

High-resolution computed tomography (HRCT) is the cornerstone examination for the identification of interstitial lung disease and for the definition of specific radiological patterns. In this regard, interstitial lung diseases associated with connective tissue disease can present as: usual interstitial pneumonia (UIP), non-specific interstitial pneumonia (NSIP), organizing pneumonia (OP), lymphocytic interstitial pneumonia (LIP), desquamative interstitial pneumonia (DIP), diffuse alveolar damage (DAD), bronchiolitis.

In this review we describe the interstitial lung involvement of the main connective tissue diseases, focusing on their prevalence, the clinical and radiological presentation and their prognosis.

***Key words**: interstitial lung diseases, connective tissue diseases, radiologic patterns, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, idiopathic inflammatory myopathies*

Ricevuto/Received: 01/03/2023
Accettato/Accepted: 06/07/2023

Corrispondenza
Elisabetta Balestro
Unità Operativa di Pneumologia, Azienda Ospedale Università di Padova
via Nicolò Giustiniani 2, 235121 Padova
elisabetta.balestro@aopd.veneto.it

Conflitto di interessi
Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Bellani S, Giulianelli G, Balestro B. Interstiziopatie Polmonari (IP) associate alle connettiviti: un *puzzle* articolato. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2023;38:143-150.https://doi.org/10.36166/2531-4920-665

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)

OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Introduzione

Le connettiviti sono un gruppo eterogeneo di patologie sistemiche che si caratterizzano per la presenza di alterazioni immunologiche che causano una disfunzione d'organo immuno-mediata associata alla presenza di autoanticorpi circolanti [1]. Il coinvolgimento dell'interstizio polmonare si correla ad aumentata mortalità e morbilità. Le connettiviti che più frequentemente si associano a coinvolgimento dell'interstizio polmonare sono: l'artrite reumatoide (AR), la sclerosi sistemica (ScS), le miositi infiammatorie, la sindrome di Sjögren (SS), il lupus eritematoso sistemico (LES) ed una miscellanea di patologie del tessuto connettivo (MPTC) [2] (Tab. I).
La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) risulta essere, ad oggi, l'esame fondamentale per identificare la presenza di interstiziopatia polmonare (IP) e per determinarne lo specifico *pattern* radiologico.

L'interstiziopatia polmonare nell'artrite reumatoide (IP-AR)

Introduzione ed epidemiologia

L'AR è una malattia autoimmune a coinvolgimento sistemico caratterizzata da poliartrite simmetrica destruente e, se non trattata, conseguente deformità articolare. Tra le manifestazioni extra-articolari, l'IP risulta la più frequente (prevalenza 7,7-67%) oltre che responsabile di una prognosi sfavorevole [3]. L'interessamento polmonare può essere secondario alla AR, ma anche complicanza della relativa terapia, come ad esempio frutto di infezioni opportunistiche o più raramente tossicità da farmaci [4]. Il coinvolgimento polmonare può infine precedere lo sviluppo della malattia articolare [3].

Tabella I. Prevalenza, *pattern* radiologici, predittori di sviluppo e prognosi delle interstiziopatie polmonari correlate alle principali connettiviti e relativa clinica.

Connettivite	Prevalenza della IP	*Pattern* della IP	Predittori di sviluppo della IP	Segni e sintomi della connettivite	Prognosi
Artrite reumatoide	7,7-67% [3]	UIP 41-56%, NSIP 30-33% [2], bronchiolite obliterante 17% [5], OP 8-11% [2], DAD, DIP-*like*, LIP, CPFE [3]	Clinici: sesso maschile, età avanzata, storia di fumo. Sierologici/genetici: Ab RF, Ab CCP, gene MUC5B (2), IL-18, IL-33, MMP-7, PARC, SPD, HLA-B54, HLA-DQ1B*0601, HLA-B40, HLA-DR4 [3]	Artralgie simmetriche associate a rigidità mattutina, noduli reumatoidi, astenia, febbre, calo ponderale e depressione [6]	Sopravvivenza globale a 5 anni: 35,9%. Sopravvivenza specifica a 5 anni: UIP 37%, NSIP 94%, OP 60%, DAD 20% [2]
Sclerosi sistemica	50-65% [8]	NSIP 77,5%, UIP 7,5%, più rare OP e bronchiolite da microaspirazione [2,7]	Clinici: sesso maschile, razza afro-americana, Rodman Skin Score elevato, elevati livelli di creatinina e CPK, ipotirodismo, coinvolgimento cardiaco, sclerosi sistemica diffusa [9]. Sierologici: Ab Scl-70, Ab RNP, Ab Ro52, Ab U3-RNP, ANCA, anti PM-Scl, anti cardiolipina [7]	Raynaud, ispessimento cutaneo, calcinosi ai polpastrelli delle dita, teleangectasie, dismotilità esofagea e intestinale, reflusso gastro-esofageo, disfagia, vasculopatie, ipertensione arteriosa polmonare (fino al 20% dei pazienti), artralgie e miopatia [7,8]	Sopravvivenza a 9 anni: ~ 30% con fibrosi polmonare severa [2]
Miositi infiammatorie idiopatiche	Globale 41% (100% per DMCA, 86% per la SaS) [2]	NSIP 82%; NSIP-OP tipica presentazione della SaS [2,14], DAD, UIP o OP nel resto [2,13]	Clinici: età avanzata, artralgie/artriti, febbre. Sierologici: elevati livelli di VES/PCR, Ab anti-aminoacil-tRNA sintetasi (ARS): Ab Jo1, Ab PL7, Ab PL12, Ab EJ, Ab OJ, Ab KS; Ab MDA-5; Ab Ro-52; Ab PM/Scl-75/100; Ab Ku [13]	Papule di Gottron, *rash* eliotropo, segni dello scialle, della fondina e della V (DM); mani da meccanico, piede dello scalatore (SaS e DM), artralgia, febbre, fenomeno di Raynaud [12,15]	In una coorte di 497 pazienti: mortalità a 20 mesi dalla diagnosi del 2,6%, 23% e 8% rispettivamente per PM, DMCA e DM [16]

continua

Tabella I. *Segue.*

Connettivite	Prevalenza della IP	*Pattern* della IP	Predittori di sviluppo della IP	Segni e sintomi della connettivite	Prognosi
Miscellanea di connettiviti	Sjögren: fino al 27%; LES: fino al 13%; CM: fino al 67% [2]	Sjögren: NSIP 45%; UIP 13-16%; LIP 15%; OP 7%; bronchiolite 25%. LES: NSIP è il più comune. CM: NSIP è il più comune [2]	Sjögren - clinici: sesso femminile, SSp; sierologici/ BAL: Ab Ro52/SSA, linfociti > 15% nel BAL [2] LES - clinici: età avanzata, lunga durata di malattia, sesso maschile, precedenti episodi di polmonite da LES; sierologici: PCR elevata [2] CM - clinici: disfagia, Raynaud, dilatazione esofagea e disturbi della motilità esofagea; sierologici: Ab Sm, Ab RF, Ab Ro52, Ab RNP, CH50 elavata, immunocomplessi C3 e PCR [2]	Sjögren: sindrome sicca, astenia marcata, disturbi del sonno, ansia, depressione, poliartralgie e mialgie con dolore cronico [18]; LES: perdita di peso, astenia, febbricola, artralgie (artriti non erosive), *rash* fotosensibile a volto, collo o estremità [19]; CM: *puffy hands*, Raynaud, artralgie, ipomobilità/dilatazione esofagea [20]	Sjögren - mortalità alla mediana del *follow-up* (8 anni): 17%; LES - sconosciuta; CM - mortalità alla media del *follow-up* (4,2 anni): 20,8% con fibrosi severa [2]

IP: interstiziopatia polmonare, *interstitial lung disease*; NSIP: polmonite interstiziale non specifica, *non-specific interstitial pneumonia*; UIP: polmonite interstiziale usuale, *usual interstitial pneumonia*; OP: polmonite in organizzazione, *organizing pneumonia*; DAD: danno alveolare diffuso, *diffuse alveolar damage*; DIP-like: tipo-polmonite interstiziale desquamativa, *desquamative interstitial pneumonia-like*; LIP: polmonite interstiziale linfocitaria, *lymphocytic interstitial pneumonitis*; CPFE: sindrome combinata fibrosi-enfisema, *combined pulmonary fibrosis and emphysema*; DMCA: dermatomiosite clinicamente amiopatica, *amyopathic dermatomyositis*; SaS: sindrome da anticorpi anti-sintetasi, *anti-synthetase syndrome*; DM: dermatomiosite, *dermatomyositis*; PM: polimiosite, *polymyositis*; LES: lupus eritematoso sistemico, *systemic lupus erythematosus*; CM: connettivite mista, *mixed connective tissue disease*; SSp: sindrome di Sjögren primitiva, *primary Sjögren syndrome*.

Cenni di patogenesi: correlazione tra coinvolgimento articolare e polmonare

Il processo di citrullinazione converte l'arginina in citrullina mediante una modifica post-traduzionale. Questo può innescare una risposta immunitaria che porta alla produzione di anticorpi anti-peptidi citrullinati [3]. Sono stati proposti due percorsi come collegamento tra articolazioni e polmone. È stato ipotizzato che una risposta immune contro i peptidi citrullinati (PC) a livello articolare si possa estendere all'interstizio polmonare, con presentazione prevalentemente a *pattern* NSIP (polmonite interstiziale non specifica - *non specific interstitial pneumonia*); un'altra ipotesi invece propone che, in individui con *pattern* UIP (polmonite interstiziale usuale - *usual interstitial pneumonia*), la tolleranza immunitaria venga meno a livello polmonare, con conseguente innesco di una risposta contro i peptidi citrullinati nel polmone e secondario coinvolgimento articolare [4].

Predittori di sviluppo e di progressione della IP

Attualmente non si conosce l'eziologia di IP-AR, tuttavia sono noti alcuni fattori di rischio per lo sviluppo della patologia: età avanzata, sesso maschile, presenza di anticorpi anti-PC, fattore reumatoide, mutazioni geniche, antigene leucocitario umano (HLA), tra cui HLA-B54, HLA-DQB1*0601, HLA-B40 e HLA-DR4, aumentati livelli di metalloproteinasi di matrice (MMP-7), di chemochina polmonare ad attivazione-regolata (PARC) e proteina D del surfattante (SPD), IL-18, IL-33 [3] e fattori ambientali come il fumo di sigaretta. Secondo uno studio che relazionava pazienti con AR e storia di fumo > 25 *pack/year*, i fumatori avevano probabilità 2,4 volte maggiore di presentare erosioni articolari rispetto ai non fumatori [5]. Si è anche visto che IP-AR condivide alcuni meccanismi patogenetici con IPF (fibrosi polmonare idiopatica - *idiopathic pulmonary fibrosis*). MUC5B è un gene che codifica per le glicoproteine muciniche costituenti il muco che riveste le vie aeree. Secondo un recente studio un polimorfismo a singolo nucleotide del promotore in MUC5B, il più forte fattore di rischio per lo sviluppo di IPF, potrebbe spiegare anche il rischio di IP nel paziente con AR, in particolare con *pattern* UIP [3]. Anche per eventuali risvolti terapeutici, è importante focalizzare l'attenzione sui fattori di rischio per progressione di malattia interstiziale. Tra questi annoveriamo l'età avanzata, il sesso maschile, l'estensione radiologica di malattia alla HRCT > 20%, *pattern* UIP o presenza di polmone a favo d'api alla HRCT [2].

Pattern radiologici della IP

Il *pattern* predominante in IP-AR alla HRCT è UIP (41-56%, Fig. 1), a seguire NSIP (30-33%). Altri *pattern* rilevabili possono essere: bronchiolite obliterante (17%), OP (polmonite in organizzazione - *organizing pneumonia*) (8-11%) [2 5], DAD (danno alveolare diffuso - *diffuse alveolar damage*), DIP (polmonite interstiziale desquamativa - *desquamative interstitial pneumonia*), LIP (polmonite interstiziale linfocitica - *lymphocytic interstitial pneumonia*). Un *pattern* UIP indica, per AR, una peggior prognosi rispetto ad un *pattern* non-UIP [3].

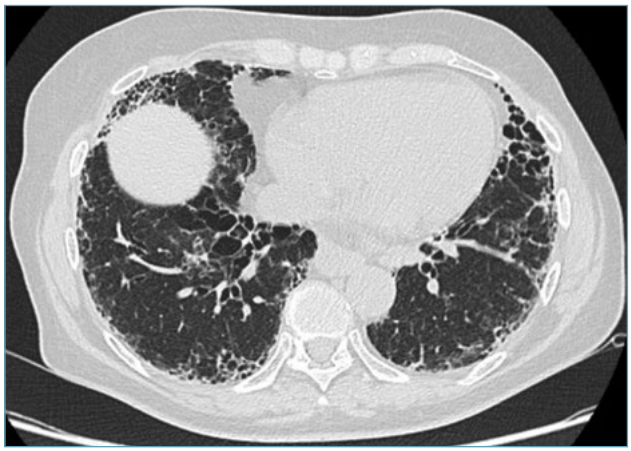

Figura 1. Immagine TC del torace ad alta risoluzione in paziente con AR. L'esame mostra il tipico *pattern* radiologico UIP che caratterizza nella maggior parte dei casi l'AR.

Segni e sintomi di IP e AR

Le manifestazioni di IP-AR sono assimilabili a quelle delle polmoniti interstiziali idiopatiche, sebbene, a differenza di quest'ultime, IP-AR possa risultare asintomatica nonostante significative alterazioni radiografiche. I sintomi più comuni sono dispnea da sforzo e tosse secca [4], seguiti da astenia generalizzata [3]. Per quanto riguarda i segni, i più frequenti sono tachipnea e crepitii inspiratori bibasali. Possono essere rilevati anche sfregamenti pleurici e, nella malattia avanzata, cianosi, edema, ipertensione polmonare [4]. Secondo uno studio di Hyldgaard et al., la presenza di IP è correlata ad una aumentata mortalità in pazienti con AR rispetto a pazienti affetti da AR ma senza IP [3].

A livello articolare, le principali manifestazioni della AR sono artrite simmetrica, sinovite, erosioni, noduli reumatoidi. Per ciò che concerne il coinvolgimento extra-articolare, oltre al polmonare, è doveroso menzionare i possibili interessamenti cutaneo, oculare, orale, cardiaco, neurologico, epatico, ematologico e vascolare [6].

Va sottolineato, comunque, che la diagnosi precoce di IP-AR è impegnativa e richiede un intervento multidisciplinare [3].

Prognosi della IP

La IP è seconda solo alle complicanze cardiache come causa di morte in pazienti con AR. Essa può anche contribuire allo sviluppo di cardiopatia. Infatti, sebbene siano stati descritti casi di ipertensione polmonare isolata, la stessa si verifica generalmente nel contesto di una IP-AR. Ad ogni modo l'età si è rivelata essere il più importante fattore prognostico negativo. Altre variabili associate alla mortalità da IP-AR sono il sesso maschile, la severità della compromissione funzionale, l'estensione della fibrosi, il *pattern* UIP radiologico, le esacerbazioni acute e l'attività di malattia sistemica [4]. La sopravvivenza globale a 5 anni si attesta sul 35,9% [2].

L'interstiziopatia polmonare nella sclerosi sistemica (IP-ScS)

Introduzione ed epidemiologia

La ScS è una rara connettivopatia che si caratterizza per la presenza di disfunzione immunitaria, vasculopatia, infiammazione e fibrosi della cute e di vari organi interni, di cui i più colpiti sono il tratto gastrointestinale, i polmoni (IP-ScS), il cuore e i reni. La ScS viene tradizionalmente classificata in tre gruppi sulla base del coinvolgimento cutaneo: sclerodermia cutanea limitata, che si caratterizza per l'interessamento distale a ginocchia, gomiti e collo; sclerodermia cutanea diffusa, che si contraddistingue per l'interessamento cutaneo prossimalmente rispetto a ginocchia e gomiti; sclerodermia sine scleroderma, in cui si osserva il coinvolgimento degli organi interni in assenza di interessamento cutaneo [7]. Il coinvolgimento dell'interstizio polmonare è la manifestazione polmonare più comune [2]. Secondo Volkmann et al. l'attuale prevalenza stimata di IP in pazienti con ScS si attesta tra il 50 e il 65% [8]. L'interessamento polmonare si manifesta spesso entro 5 anni dal primo sintomo di sclerodermia (ad esclusione del fenomeno di Raynaud) [7].

Cenni di patogenesi della IP

La patogenesi dello sviluppo della malattia interstiziale polmonare vede l'interazione di quattro componenti: fibrosi, autoimmunità, infiammazione e danno vascolare. La prima causa sembra essere un danno a carico dell'epitelio alveolare o vascolare associato ad un'attivazione aberrante del sistema immunitario. Tale attivazione determina un conseguente reclutamento ed attivazione di fibroblasti che, a seguito del rilascio di stimoli profibrotici, maturano in miofibroblasti, capaci di sintetizzare matrice extracellulare che, associata ad una ridotta degradazione del collagene, determina un sovvertimento della normale struttura polmonare e la formazione di lesioni cicatriziali irreversibili [7].

Predittori di sviluppo e di progressione della IP

Sebbene per alcuni pazienti con ScS l'IP possa avere un decorso stabile in assenza di trattamento, per altri l'interessamento polmonare può avere un andamento rapidamente o lentamente progressivo, divenendo in taluni casi la principale causa di morte nel paziente [8]. Alla luce dell'impatto che la IP può avere sulla qualità di vita e sulla prognosi del paziente, è importante porre l'attenzione sui possibili fattori predittivi di associazione tra la IP e la ScS. Come è noto dalla letteratura, storicamente, i fattori predittivi più importanti di associazione tra IP e ScS sono la razza afroamericana, il sesso maschile e la forma di sclerodermia cutanea diffusa; da ricordare anche un elevato Rodnan Skin Score (indicatore di ispessimento cutaneo), elevati livelli di creatinfosfochinasi (CPK), la presenza di ipotiroidismo e il coinvolgimento cardiaco [9]. La IP associata a ScS, inoltre, è più comunemente presente nei pazienti che mostrano una positività anticorpale per l'anti-topoisomerasi (Scl-70), mentre è più rara nei pazienti con anticorpi anti-centromero. Dal punto di vista sierologico recenti studi hanno posto l'attenzione su ulteriori anticorpi che presentano una importante associazione con la IP, quali: anticorpi anti-RNA polimerasi III, anti-U3 ribonucleoproteina (RNP), anti Ro52, anti citoplasma dei neutrofili (ANCA), anti-PM-scl e anti cardiolipina [2,7].

Di considerevole interesse clinico, anche alla luce delle ultime indicazioni terapeutiche, sono i fattori di rischio di progressione della malattia polmonare interstiziale, che includono: 1) la presenza di sclerodermia cutanea diffusa, 2) la durata di malattia maggiore di 5 anni, 3) il coinvolgimento parenchimale alla HRCT maggiore del 20%, 4) la capacità vitale forzata (CVF) minore del 70%, 5) la presenza di anticorpi anti-topoisomerasi [7,9].

Pattern radiologici della IP

Il *pattern* radiologico che più comunemente si associa alla IP-ScS è quello di NSIP (Fig. 2), presente nel 77,5% dei pazienti, seguito dal *pattern* UIP, che si rileva nel 7,5% dei pazienti. Più rara è la presentazione di OP e di bronchiolite secondaria a processi di microaspirazione cronica [2,7].

Segni e sintomi di IP e ScS

Le tipiche manifestazioni cliniche di IP-ScS sono dispnea, dapprima sotto sforzo e poi anche a riposo, tosse non produttiva e astenia, sebbene occorra ricordare che, nelle fasi iniziali della patologia, i pazienti possono presentarsi anche paucisintomatici. All'esame obiettivo è comune il riscontro di crepitii a velcro bibasali all'auscultazione del torace, oltre a segni tipici di sclerodermia quali l'ispessimento cutaneo, le lesioni ai polpastrelli delle dita (calcinosi cutanea, Fig. 3), le *puffy hands* e la presenza di teleangectasie. Altre caratteristiche cliniche

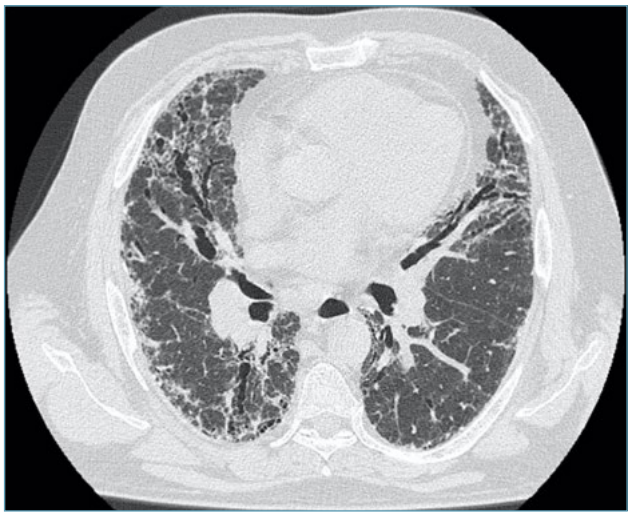

Figura 2. Immagine TC del torace ad alta risoluzione in paziente con ScS e IP con *pattern* NSIP, bronchiectasie da trazione ed esofago beante.

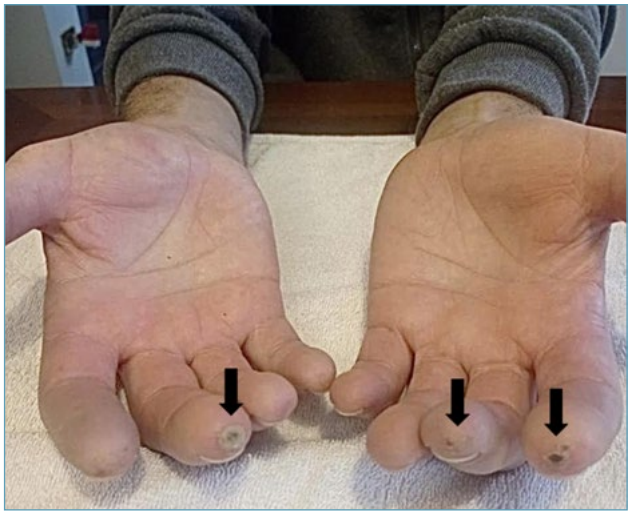

Figura 3. Calcinosi cutanea in paziente con ScS.

Figura 4. Fenomeno di Raynaud in paziente con ScS.

della ScS sono il fenomeno di Raynaud (presentazione clinica che può precedere l'esordio della malattia, soprattutto nella forma cutanea limitata, Fig. 4), il reflusso gastroesofageo associato ad una dismotilità esofagea e gonfiore addominale, l'ipertensione arteriosa polmonare nelle fasi avanzate di IP-ScS e le vasculopatie [7,8].

Prognosi della IP

La IP costituisce la prima causa di morte nei pazienti con ScS, infatti solo un 30% dei pazienti con IP severa sopravvive a 9 anni dall'esordio della malattia polmonare [2]. Secondo un recente studio di Cottin et al. l'estensione di patologia sul parenchima polmonare visibile alla HRCT e una ridotta CVF sono predittori indipendenti di mortalità [10].

L'interstiziopatia polmonare nelle miositi infiammatorie idiopatiche (IP-MII)

Introduzione ed epidemiologia

Le MII sono un gruppo eterogeneo di miopatie infiammatorie la cui caratteristica peculiare è il danno muscolare immunomediato accompagnato, talvolta, da coinvolgimento infiammatorio di altri distretti come cute e polmoni [11]. Questo gruppo di patologie include la dermatomiosite (DM), la polimiosite (PM), la miopatia necrotizzante immuno-mediata (MNIM), la miosite da corpi inclusi (MCI). In un sottogruppo di pazienti con DM o PM si può manifestare la sindrome da anticorpi antisintetasi (SaS), caratterizzata dalla triade clinica di miosite, artrite e IP. Inoltre il 10-30% di pazienti con DM può mostrare una forma di DM definita clinicamente amiopatica (dermatomiosite clinicamente amiopatica, DMCA), in cui si assiste ad un coinvolgimento cutaneo senza la compromissione muscolare. Tale manifestazione si associa molto spesso a IP. Secondo una recente meta-analisi (10.130 pazienti) la prevalenza globale di IP-MII sarebbe del 41%, sebbene con differenze in base alla localizzazione geografica che ha mostrato una maggiore prevalenza in Asia rispetto ad America ed Europa [12]. Nello specifico, le MII dove si osserva la più elevata prevalenza di IP sono la DMCA e la SaS, rispettivamente con un 100% e un 86% [2].

Predittori di sviluppo della IP

Classicamente, i fattori predittivi associati ad un aumentato rischio di sviluppo di IP sono l'età avanzata, la presenza di artralgia ed artriti, la febbre, un rialzo della PCR (proteina C reattiva) e della VES (velocità di eritrosedimentazione). Dal punto di vista sierologico, gli anticorpi che correlano con un aumentato rischio di IP sono diversi, in particolar modo gli amminoacil-tRNA sintetasi (anti-ARS), di cui ricordiamo il più frequente, anti-Jo1, associato a IP nel 68-90%, e gli anti-PL-7 e PL-12, associati a coinvolgimento polmonare nel 90% dei casi; l'anti-MDA5, anticorpo caratteristico della DMCA, si distingue per avere un andamento spesso progressivo, associato quindi ad una prognosi infausta [2,12]. Da menzionare l'esistenza di anticorpi definiti "miosite associati", che si rilevano spesso correlati ad altre entità anticorpali specifiche di patologia e che aumentano il rischio di IP, in particolare anti-Ro52, che spesso accompagna anticorpi anti-ARS e che, qualora presente, correla con una maggiore severità della IP. Ancora, gli anticorpi anti PM-Scl 75\100 hanno fenotipo clinico simile alla sindrome da anticorpi anti-sintetasi con elevato tasso di IP, artrite e mani da meccanico [13].

Pattern radiologici della IP

Il *pattern* radiologico prevalente nelle IP-MII è NSIP (prevalenza dell'82%). Nella sindrome anti-sintetasi è comune l'associazione tra NSIP ed OP, con la presenza di consolidazioni ad accompagnare il classico *pattern* di polmonite interstiziale non specifica (Fig. 5). Rare sono le manifestazioni radiologiche di UIP o DAD [12,14].

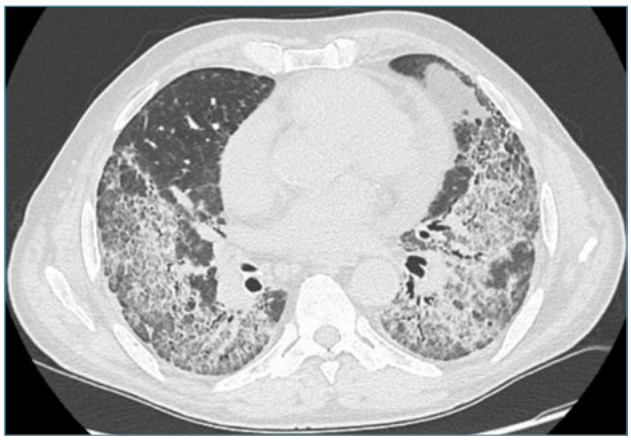

Figura 5. Immagine TC del torace ad alta risoluzione in paziente con sindrome da anticorpi anti sintetasi e positività per l'anticorpo PL-7.

Segni e sintomi di IP e MII

Sia nella PM che nella DM può essere presente, con intensità variabile, debolezza muscolare dei muscoli prossimali a distribuzione simmetrica [12]. I segni più specifici per le MII sono "mano da meccanico" e "piede dello scalatore", caratterizzati da ipercheratosi cutanea non pruriginosa con desquamazione, fissurazione ed ulcerazione delle dita (tipici della SaS), papule di Gottron, che si manifestano con eruzione violacea con papule sulla superficie estensoria delle articolazioni interfalangee

Figura 6. Papule di Gottron (freccia) e mani da meccanico (triangolo e immagine a destra) in paziente con dermatomiosite.

delle mani, e *rash* eliotropo, che si presenta come eritema edematoso violaceo a localizzazione sulle palpebre mobili e periorbitale/nasolabiale, questi ultimi più caratteristici di DM (Fig. 6). Altre manifestazioni cutanee tipiche sono *rash* maculo-papulari rossastri a distribuzione su braccia, gambe o torace, che vengono rispettivamente definiti "segno dello scialle", "segno della fondina" e "segno della V". Il fenomeno di Raynaud è un segno più aspecifico e presente nel 30-40% dei pazienti, oltre ad essere tipico della ScS [12,15].
Dal punto di vista respiratorio, oltre alla classica sintomatologia comprendente dispnea e tosse secca di gravità crescente in base all'estensione del coinvolgimento polmonare, si possono avere anche polmoniti da microaspirazione secondarie a infiammazione della muscolatura faringea o ipoventilazione e atelettasia dovuti a debolezza della muscolatura respiratoria [2].

Prognosi della IP

Un recente studio giapponese ha analizzato una coorte di 497 pazienti affetti da PM, DMCA e DM e ha riscontrato una mortalità rispettivamente del 2,6%, 23% e 8% a una mediana di osservazione dalla diagnosi di 20 mesi. Tali decessi si sono verificati in molti casi secondariamente alla progressione della IP [16].

L'IP in una miscellanea di connettiviti meno frequenti

Sindrome di Sjögren (SS)

La SS è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da compromissione delle ghiandole esocrine e coinvolgimento pluriorgano. La patologia può essere primitiva (SSp) o associarsi ad altre malattie sistemiche autoimmuni.
Tra le manifestazioni extra-articolari annoveriamo quella polmonare, che risulta essere una delle più frequenti. Al suo interno, la forma più rappresentata è la IP, con una prevalenza di circa il 20%. Tale coinvolgimento può persino precedere la diagnosi di SS [17].
Tra i predittori di sviluppo della IP citiamo: sesso femminile, SSp, Ab Ro52/SSA, presenza di linfociti > 15% al BAL. Elevati livelli di pCO_2, l'estensione delle reticolazioni alla TC e la presenza di linfociti > 15% al BAL risultano fattori predittivi di progressione di malattia.
A livello radiologico il *pattern* più frequente è NSIP (45%), seguito da bronchiolite (25%), UIP (13-16%), LIP (15%), OP (7%) [2].
I sintomi principali della IP-SS sono dispnea da sforzo e tosse non produttiva. Segni comuni sono crepitii inspiratori bibasali e tachipnea. Nella malattia avanzata possono comparire cianosi, edema ed ipertensione polmonare [17].
Generalizzando, i sintomi principali della SS sono sindrome sicca (xerostomia e xeroftalmia), astenia marcata, disturbi del sonno, ansia, depressione, poliartralgie e mialgie [18].
A livello prognostico, si riconosce a IP-SS una mortalità del 17% a 8 anni [2].

Lupus eritematoso sistemico (LES)

Il LES è una patologia autoimmune caratterizzata da una attività aberrante del sistema immunitario verso antigeni self. Le manifestazioni cliniche variano da lieve affaticabilità e dolori articolari sino a compromissione d'organo [19].
È possibile anche un coinvolgimento polmonare. La pleurite è la manifestazione principale, ma si può avere pure IP, la cui prevalenza giunge sino al 13% [2].
Secondo alcuni studi età avanzata, lunga durata di malattia, sesso maschile, precedenti episodi di polmonite da LES ed elevati livelli di PCR nel sangue costituiscono fattori predittivi di sviluppo di IP-LES. Non sono noti, invece, predittori di progressione di malattia. A livello radiologico il quadro più comune è NSIP [2].
Segni e sintomi principali del LES sono perdita di peso, astenia, febbricola, artralgie (artriti non erosive), *rash* fotosensibile a volto, collo o estremità [19]. Non sono noti dati circa la prognosi di IP-LES [2].

Connettivite mista (CM)

La CM è stata descritta per la prima volta come nuova entità autoimmune nel 1972, basandosi sulla presenza di un quadro clinico distinto e sull'associazione con positività per anticorpi anti-RNP [20].
È stata descritta la possibilità di coinvolgimento polmonare di malattia con una prevalenza di IP-CM fino al 67% [2].
Disfagia, fenomeno di Raynaud, dilatazione esofagea e disturbi della sua motilità, presenza di anticorpi anti-Sm, anti-FR, anti-Ro52, anti-RNP, CH50 elevata, immunocomplessi C3 e livelli elevati di PCR agli esami ematochimici costituiscono i fattori predittivi di sviluppo di IP-CM [2].
A livello radiologico, NSIP risulta il *pattern* più comune [2].
Segni e sintomi principali della CM sono *puffy hands*, fenomeno di Raynaud (Fig. 7), artralgie, ipomobilità/dilatazione esofagea [20].
I dati sulla prognosi di IP-CM indicano che la mortalità a 4,2 anni è del 20,8% con quadro di fibrosi severa [2].

Figura 7. Fenomeno di Raynaud e *puffy hand* in paziente con CM.

Conclusioni

La interstiziopatia polmonare è una manifestazione d'organo di molte connettivopatie e in alcuni casi può anche precedere i segni e sintomi reumatologici. Una diagnosi precoce della eventuale malattia di base è importante per iniziare il trattamento più idoneo volto a trattare anche la IP che, in molti casi, è responsabile della morbilità e della mortalità del paziente.

Bibliografia

1 Yoo H, Hino T, Han J, et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): evolving concept of CT findings, pathology and management. Eur J Radiol Open 2020;8:100311. https://doi.org/0.1016/j.ejro.2020.100311

2 Jeganathan N, Sathananthan M. Connective tissue diseaserelated interstitial lung disease: prevalence, patterns, predictors, prognosis, and treatment. Lung 2020;198:735-759. https://doi.org/10.1007/s00408-020-00383-w

3 Dai Y, Wang W, Yu Y, et al. Rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management. Clin Rheumatol 2021;40:1211-1220. https://doi.org/10.1007/s10067-020-05320-z

4 Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, et al. The lung in rheumatoid arthritis - Focus on interstitial lung disease. Arthritis Rheumatol 2018;70:1544-1554. https://doi.org/10.1002/art.40574

5 Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. Eur Respir Rev 2021;30:210011. https://doi.org/10.1183/16000617.0011-2021

6 Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. Lancet 2001;358:903-911. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06075-5

7 Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Lancet Respir Med 2020;8:304-320. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30480-1

8 Volkmann ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. Lancet 2023;401:304-318. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01692-0

9 Mirsaeidi M, Barletta P, Glassberg MK. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease: new directions in disease management. Front Med (Lausanne) 2019;6:248. https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00248

10 Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). Respir Res 2019;20:13. https://doi.org/10.1186/s12931-019-0980-7

11 Baig S, Paik JJ. Inflammatory muscle disease - an update. Best Pract Res Clin Rheumatol 2020;34:101484. https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101484

12 Mehta P, Aggarwal R, Porter JC, et al. Management of interstitial lung disease (ILD) in myositis syndromes: a practical guide for clinicians. Best Pract Res Clin Rheumatol 2022;36:101769. https://doi.org/10.1016/j.berh.2022.101769

13 Long K, Danoff SK. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clin Chest Med 2019;40:561-572. https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.05.004

14 Palmucci S, Di Mari A, Cancemi G, et al. Clinical and radiological features of interstitial lung diseases associated with polymyositis and dermatomyositis. Medicina 2022;58:1757. https://doi.org/10.3390/medicina58121757

15 Sambataro D, Sambataro G, Pignataro F, et al. Patients with interstitial lung disease secondary to autoimmune diseases: how to recognize them? Diagnostics 2020;10:208. https://doi.org/10.3390/diagnostics10040208

16 Sato S, Masui K, Nishina N, et al. Initial predictors of poor survival in myositis-associated interstitial lung disease: a multicentre cohort of 497 patients. Rheumatology 2018;57:1212-1221. https://doi.org/10.1093/rheumatology/key060

17 Luppi F, Sebastiani M, Silva M, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. Clin Exp Rheumatol 2020;38 Suppl 126:291-300.

18 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, et al. Primary Sjögren syndrome. BMJ 2012;344:e3821. https://doi.org/10.1136/bmj.e3821

19 Kiriakidou M, Ching CL. Systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 2020;172:ITC81-ITC96. https://doi.org/10.7326/AITC202006020

20 Alves MR, Isenberg DA. "Mixed connective tissue disease": a condition in search of an identity. Clin Exp Med 2020;20:159-166. https://doi.org/10.1007/s10238-020-00606-7