

LAVORO ORIGINALE

L'interessamento polmonare subclinico nell'artrite reumatoide: studio mediante tomografia ad alta risoluzione

The subclinical involvement of the lung in rheumatoid arthritis: evaluation by high-resolution computed tomography

M. Carotti¹, F. Salaffi², P. Manganelli³, L. Salvolini¹, E. Bichi Secchi¹, S. De Berardinis¹

¹Istituto di Semeiologia, Diagnostica e Terapia Strumentale, Cattedra di Radiologia - Università degli Studi di Ancona;

²Clinica Reumatologica, Università degli Studi di Ancona, ³Dipartimento Osteo-Articolare,

U.O. di 2^a Divisione di Medicina Generale e Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria degli Studi di Parma

SUMMARY

Pulmonary involvement is one of the most frequent extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis (RA) and represents a serious complication, being the second cause of death after infection. High-resolution computed tomography (HRCT), owing to its increased sensitivity and diagnostic accuracy respect to the conventional chest radiograph (CXR), allows to detect pulmonary abnormalities in RA patients more frequently than CXR. The aim of this study was to assess pulmonary involvement by HRCT in lifelong non-smoking RA patients without symptoms and clinical signs of pulmonary disease. Seventy-two patients (54 women and 18 men) with a mean age of 56.8 ± 10.4 years (range, 40-77 years) and mean duration of disease of 6.9 ± 4.7 years (range, 2-12 years) entered the study. 52/72 (72%) were positive for rheumatoid factor (> 20 UI/ml). Standard CXR and HRCT were carried out in each patient. CXR showed a mild interstitial fibrosis in 7 patients (9.7%), whereas HRCT demonstrated pulmonary abnormalities in a higher number of them (22/72 = 30.5%). The most frequent abnormal findings on HRCT were irregular pleural margins (13.8%) and septal/subpleural lines (18%), both compatible with pulmonary fibrosis. Ground-glass opacities were found in 8.3% of the patients. Pulmonary nodules (diameter, range 0.5-2 cm) predominantly located in the subpleural portions of the lung, were demonstrated in the same percentage (8.3%) of patients. Small airway involvement, represented by bronchiectasis/bronchioloectasis, was shown in 15.2% of patients. Subpleural cysts were present in two cases (2.8%). No patient had evidence of honeycombing on HRCT. In conclusion, HRCT is an accurate, non-invasive and safe method of diagnosing lung abnormalities in RA patients without signs and clinical symptoms of pulmonary disease.

Reumatismo, 2001; 53(4):280-288

INTRODUZIONE

Il polmone per la ricca vascolarizzazione e per l'abbondanza di tessuto connettivo rappresenta uno degli organi maggiormente interessati in corso di artrite reumatoide (AR) (1-3). La reale incidenza del coinvolgimento polmonare nell'AR varia sensibilmente nelle diverse casistiche a seconda dei criteri clinici, radiologici, funzionali o istopatolo-

gici utilizzati per documentarne la presenza (4-7) ed ha assunto un importante ruolo dal punto di vista prognostico, in quanto rappresenta la seconda causa di decesso (18%) dopo le infezioni (27%) (8). Nella tabella I sono riassunte le varie manifestazioni dell'interessamento dell'apparato respiratorio nell'AR. La pleurite è la più comune manifestazione intratoracica dell'AR, con una prevalenza del 5% per il versamento pleurico, del 20% per il dolore toracico di tipo pleuritico e variabile dal 40 al 75% in studi autoptici (1, 3, 9, 10). La pleurite può costituire la manifestazione inaugurale o concomitare con l'esordio dell'AR (9). Il versamento pleurico, a volte associato a quello pericardico, è più frequente in pazienti di sesso maschile, generalmente bilaterale, di modesta entità e per lo più

Lavoro premiato al XXXVII Congresso SIR di Milano, 2000

Indirizzo per la corrispondenza:

Fausto Salaffi, Clinica Reumatologica,
Università degli Studi di Ancona, Ospedale A. Murri,
Via dei Colli 52 - 60035 - Jesi (AN)
E-mail: fsalaffi@tin.it

Tabella 1 - Manifestazioni pleuro-polmonari in corso di artrite reumatoide.

1. Coinvolgimento pleurico - pleurite essudativa - pneumotorace spontaneo - pio-pneumotorace - empiema
2. Coinvolgimento interstiziale - malattia interstiziale polmonare (MIP)
3. Coinvolgimento vie aeree - ostruzione grosse vie aeree - bronchiolite obliterante (BO) - bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa (BOOP) - bronchiectasie (Br)
4. Nodulosi reumatoide
5. Sindrome di Caplan
6. Vasculite polmonare

asintomatico, ma quando unilaterale occupa più frequentemente il cavo pleurico sinistro (2). Altre rare manifestazioni pleuriche in corso di AR sono rappresentate dal pneumotorace spontaneo, per rottura di noduli reumatoidi subpleurici, dal piopneumotorace e dall'empima (1, 3). L'interessamento dell'apparato respiratorio può essere inoltre rappresentato dalla malattia interstiziale polmonare (MIP), dal coinvolgimento delle vie aeree, le cui principali espressioni sono la ostruzione delle grosse vie aeree, la bronchiolite obliterante (BO), la bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa (BOOP) e le bronchiectasie (Br) e dai noduli polmonari (1-3, 13-16). Il rilievo di opacità nodulari polmonari in corso di AR, documentato nello 0,2-1% dei casi all'esame radiologico del torace (17, 18), è andato aumentando con l'avvento delle nuove tecniche di *imaging* quali la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (TCAR) e la TC spirale. Più raramente l'impegno polmonare si manifesta come vasculite polmonare responsabile di ipertensione polmonare (19). La TCAR si è dimostrata una tecnica dotata di elevata sensibilità anche nella identificazione precoce dell'entità e della distribuzione della MIP, contribuendo ad una maggiore comprensione dei meccanismi patogenetici responsabili della evoluzione in fibrosi (4, 20-22). Infatti, la sua elevata risoluzione spaziale consente lo studio in dettaglio del parenchima polmonare e la documentazione della fase più preco-

ce di malattia, l'alveolite, che precede il danno polmonare irreversibile (6, 7, 23).

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare mediante TCAR il tipo e l'entità dell'interessamento polmonare in pazienti con AR senza sintomi e segni clinici di malattia dell'apparato respiratorio.

PAZIENTI E METODI

Sono stati selezionati 72 pazienti (54 donne e 18 uomini) affetti da AR diagnosticata in accordo ai criteri dell'American College of Rheumatology (24), con età media pari a $56,8 \pm 10,4$ (range, 40-77 anni) e durata di malattia pari a $6,9 \pm 4,7$ (range, 2-12 anni), non fumatori, senza sintomi e segni clinici di interessamento dell'apparato respiratorio afferenti presso la Clinica Reumatologica dell'Università degli Studi di Ancona. Il 72% dei pazienti (52/72) è risultato positivo per il fattore reumatoide (titolo nefelometrico >20 UI/ml). La maggior parte dei pazienti ($65/72 = 90\%$) era in trattamento con farmaci "di fondo" al momento del reclutamento (20 con methotrexate-MTX, 18 con sulfasalazina, 12 con idrossiclorochina, 5 con ciclosporina A e 10 con associazione MTX + ciclosporina A). 20 pazienti erano inoltre in trattamento con basse dosi di corticosteroidi (≤ 8 mg/die di 6-metilprednisolone o prednisone equivalente). Negativa in tutti i pazienti l'anamnesi per esposizione all'inalazione di polveri di silice cristallina o di asbesto. I soggetti con pregresse malattie polmonari sono stati esclusi dallo studio. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame radiologico standard del torace ed a TCAR.

Esame radiologico del torace

Le radiografie del torace, ottenute nelle due proiezioni ortogonali, usando elevati chilovoltaggi e in fase di massima inspirazione sono stati analizzate da due radiologi (MC, EBS), non a conoscenza delle caratteristiche cliniche del paziente per verificare la presenza o assenza di alterazioni pleuroparenchimali.

Tomografia computerizzata ad alta risoluzione

La TCAR è stata realizzata secondo un protocollo standard (120 kV; 200 mAs; collimazione di un mm; scansioni dagli apici alle basi con intervallo di 7 mm; filtro per osso; FOV di ricostruzione ampio per lo studio comparativo e piccolo per i singoli polmoni; ampiezza 1800-2000 UH; livello da

-500 a -600 UH) con apparecchio Philips Tomoscan AV E1. Le scansioni sono state eseguite con il paziente nella massima inspirazione nella posizione supina, senza mdc. In presenza di aspetto a vetro smerigliato di lieve entità, è stato aggiunto un numero limitato di scansioni nei segmenti basali del polmone con il paziente nella posizione prona, allo scopo di escludere che l'aumentata densità parenchimale osservata non fosse dovuta a fenomeni trasudativi di natura gravitazionale (20). La lettura delle immagini TCAR è stata eseguita da due radiologi (MC, EBS) valutando la presenza o meno dei seguenti reperti:

- a) aspetto a vetro smerigliato ("ground-glass");
- b) margini pleurici irregolari;
- c) linee settali/subpleuriche;
- d) aspetto ad alveare ("honeycombing");
- e) noduli;
- f) cisti subpleuriche;
- g) bronchiectasie/bronchioloectasie.

L'iperdensità polmonare a vetro smerigliato è caratterizzata da un tenue, amorfo incremento della densità polmonare, tale da non impedire la visualizzazione delle strutture vascolari sottostanti (25-27). Tale aspetto può essere espressione di interessamento sia interstiziale (iniziale ispessimento dell'interstizio settale e/o delle pareti alveolari) che degli alveoli da parte di materiale amorfo, infiltrati cellulari o fluido (26-27). L'opacità a vetro smerigliato può manifestarsi alla TCAR con aspetti differenti di distribuzione il più comune dei quali è quello a chiazze, con aree iperdense che coinvolgono interi lobuli o gruppi di lobuli secondari alternati a lobuli adiacenti, che possono apparire normali. In alcuni casi le opacità a vetro smerigliato presentano una localizzazione centrolobulare e peribronchiolare e si manifestano come noduli ben definiti (25-27). Il vetro smerigliato può coinvolgere segmenti o lobi, oppure può avere una distribuzione non segmentaria. Poiché l'opacità a vetro smerigliato può riflettere sia la presenza di fine fibrosi intralobulare che di infiammazione, la diagnosi di processo flogistico acuto può essere solamente posta se alla TCAR non sono presenti altri segni di fibrosi, quali reticoli o bronchiectasie da trazione, o se tale aspetto rappresenta il reperto predominante.

L'accumulo di liquidi, infiltrati cellulari o altro materiale e tessuto fibroso nella rete connettivale che costituisce l'interstizio polmonare si manifesta alla TCAR come lesioni lineari e reticolari (4). Esse possono essere secondarie ad interessamento dell'interstizio periferico, con ispessimento dei setti interlobulari, spesso associato a quello dell'in-

terstizio subpleurico, ad interessamento dell'interstizio peribroncovascolare, alla presenza di linee subpleuriche ed alterazioni intralobulari fino ad arrivare alla fibrosi in fase evoluta (polmone ad alveare). L'ispessimento dei setti interlobulari, espressione di alterazione interstiziale secondaria ad edema, emorragia, infiltrazione di cellule infiammatorie o neoplastiche, o fibrosi, dà luogo ad opacità lineari che giungono perpendicolarmente alla superficie pleurica (4).

Le linee subpleuriche si definiscono come linee iperdense dello spessore di pochi mm, con andamento curvilineo e parallelo alla superficie pleurica. Esse sono apprezzabili in corso di patologie interstiziali quali la fibrosi polmonare idiopatica (FPI) e possono essere espressione di evoluzione fibro-atelettasica di alveoli collassati. L'interessamento dell'interstizio peribroncovascolare o assiale che circonda i vasi e i bronchi dall'ilo alla periferia, si manifesta alla TCAR come ispessimento delle pareti bronchiali ed irregolarità della superficie parietale e dei contorni (4, 20).

Il polmone ad alveare è un reperto frequente nelle fibrosi in fase evoluta. L'aspetto alla TCAR è caratterizzato da formazioni cistiche con diametro compreso fra alcuni millimetri e 1-2 centimetri e pareti spesse (1-3 mm), ben definite (20, 28). Generalmente le cisti sono disposte in più strati sovrapposti e presentano distribuzione periferica, subpleurica. Il polmone ad alveare è spesso associato a distorsione dell'architettura polmonare, ispessimento dell'interstizio subpleurico, bronchiectasie e bronchioloectasie da trazione. Le cisti polmonari sono lesioni a contenuto aereo, delimitate da pareti ben definite e sottili, il cui spessore non supera i 3 mm, del diametro compreso fra 1-3 cm e si dispongono, in genere, in unico strato (4).

I noduli polmonari, singoli o multipli, di dimensioni variabili da alcuni millimetri a 5 cm, si localizzano per lo più nei lobi superiori e medio e mostrano una distribuzione periferica, prevalentemente subpleurica (18, 29); in circa la metà dei casi vanno incontro a cavitazione (30), mentre rara è la calcificazione.

Le bronchiectasie sono definite come dilatazioni localizzate, irreversibili dei bronchi con o senza ispessimento parietale. In corso di fibrosi polmonare, la trazione esercitata dal tessuto fibrotico sulle pareti bronchiali induce una dilatazione irregolare dell'albero bronchiale. Quando la dilatazione interessa il bronchiolo intralobulare si parla di bronchioloectasie da trazione (4, 31).

Indagine statistica

È stata effettuata mediante Stat View 4.0 per Macintosh. La comparazione della frequenza percentuale è stata effettuata mediante test del X^2 con correzione di Yates.

RISULTATI

L'esame radiologico del torace ha dimostrato la presenza di alterazioni polmonari compatibili con fibrosi di moderata entità in 7/72 pazienti (9,7%). La TCAR è risultata peraltro più sensibile dell'Rx standard del torace, dimostrando alterazioni in una maggior percentuale di pazienti (22/72 = 30,5%), inclusi i 7 con fibrosi all'esame radiologico. I reperti TCAR più frequenti sono la irregolarità dei margini pleurici (13,8%) e le linee settali/subpleuriche (18%) (Fig. 1). L'aspetto a vetro smerigliato (Fig. 2) è stato rilevato nell'8,3% dei pazienti. Analogamente le opacità nodulari polmonari, a localizzazione prevalentemente subpleurica, del diametro compreso fra 0,5 e 2 centimetri, sono state osservate nell'8,3% dei casi (Fig. 3); di questi 6 pazienti, 5 erano sieropositivi per il fattore reumatoide. Il coinvolgimento delle vie aeree (bronchiectasie/bronchioloectasie) è stato documentato nel 15,2% dei casi (Fig. 4). In due pazienti (2,8%) è stata evidenziata la presenza di cisti subpleuriche



Figura 1 - Linee settali/subpleuriche. La scansione TCAR passante per le basi polmonari evidenzia a sinistra linee iperdense dello spessore di pochi mm, con andamento parallelo alla superficie pleurica, possibile espressione di atelettasia degli alveoli collassati. Si associa ispessimento dei setti interlobulari ben rilevabili in sede postero-laterale sinistra. La superficie di contatto tra il parenchima polmonare ed il profilo pleurico parietale appare finemente irregolare per ispessimento dei setti interlobulari.

(Fig. 5), mentre in nessun caso sono stati rilevati reperti compatibili con polmone ad alveare (Fig. 6). Nessuna differenza concernente frequenza e tipi di reperti rilevati alla TCAR è stata riscontrata fra i gruppi di pazienti trattati con differenti farmaci "di fondo". In particolare, nei 30 pazienti in trattamento con MTX o MTX associato a ciclosporina non si è rilevato un incremento significativo dei reperti TCAR rispetto ai restanti 35 pazienti in terapia con altri farmaci di fondo ($p=0,23$).

DISCUSSIONE

L'interessamento polmonare in corso di AR costituisce un'evenienza di non infrequente riscontro e di non trascurabile rilevanza clinica (1-3). La frequenza e le caratteristiche del coinvolgimento polmonare variano a seconda dei criteri radiologici, funzionali o istopatologici utilizzati per documentarne la presenza (4-7) (Tab. II).

La TCAR si è confermata, anche nella nostra esperienza, tecnica dotata di elevata sensibilità ed accuratezza diagnostica consentendo di documentare lesioni polmonari in circa un terzo dei pazienti con AR senza sintomi e segni clinici di interessamento dell'apparato respiratorio. In particolare, la MIP è risultata la lesione di più frequente riscontro essendo stata rilevata sotto forma di irregolarità

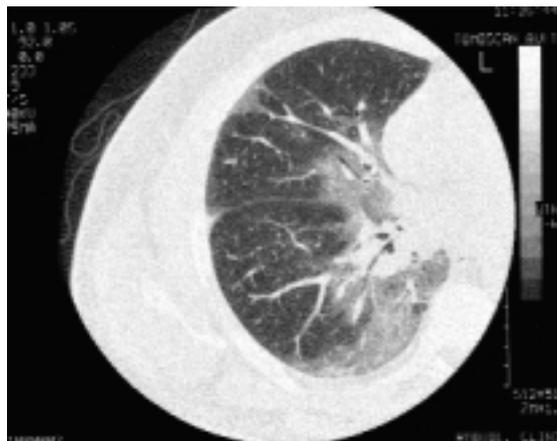


Figura 2 - Opacità a vetro smerigliato. La scansione passante per la base polmonare di destra evidenzia diffusa fibrosi interstiziale in paziente con AR, opacità a vetro smerigliato da interessamento dell'interstizio intralobulare nelle zone polmonari centrali e periferiche, prevalentemente posteriori. Si associano minute formazioni cistiche da trazione, bronchiectasiche, secondarie alla fibrosi ed ispessimento delle pareti bronchiali da coinvolgimento dell'interstizio peri-broncovascolare e piccola cisti subpleurica posteriore.

Tabella II - Reperti TCAR riportati in corso di artrite reumatoide nelle differenti casistiche.

Reperti TCAR	McDonagh, (38)		Cortet, (39)		Cortet, (40)	Demir, (42)	Dati personali (N=72): AS %
	(N=20):AS %	(N=20): S %	(N=38):AS %	(N=39): S %	(N=68): S %	(N=34): AS %	
Aspetto a vetro smerigliato	0	35	3	26	17,1	0	8,3
Margini pleurici irregolari			8	23			13,8
Linee settali/ subpleuriche	20	80	0	0	80,9	68	18
Aspetto ad alveare (honeycombing)	0	35	0	23	2,9	0	0
Noduli	10	20	11	33	28	0	8,3
Cisti subpleuriche	0	20	NR	NR	NR	NR	2,8
Bronchiectasie/ bronchioloectasie	20	30	8	51	30,5	26	15,2

AS: in assenza di segni e sintomi clinici di interessamento polmonare; S: in presenza di segni e sintomi clinici di interessamento polmonare;
NR: non rilevati

dei margini pleurici nel 13,8% e di linee settali/subpleuriche (Fig. 1) nel 18% dei nostri pazienti. La prevalenza della MIP varia nelle diverse casistiche dall'1,6% all'80% (12). Nella maggior parte dei casi l'AR precede anche di vari anni la MIP, ma talvolta l'AR e la MIP insorgono contemporaneamente, più raramente la MIP precede la comparsa dell'AR (32, 33). La MIP è più frequente in pazienti di sesso maschile con abitudine al fumo sigaretta, in quelli con altre manifestazioni extra-ar-

ticolari o severe alterazioni radiologiche e nei pazienti trattati con corticosteroidi o sali d'oro (34-36). Il quadro radiologico ed i reperti istopatologici della MIP associata all'AR sono del tutto simili a quelli della FPI (37). Anche la distribuzione è simile, con prevalente interessamento delle basi e delle zone polmonari periferiche e subpleuriche. Anche la non trascurabile frequenza (15,2%) di bronchiectasie/bronchioloectasie riscontrata nella nostra casistica conferma i dati della letteratura, in

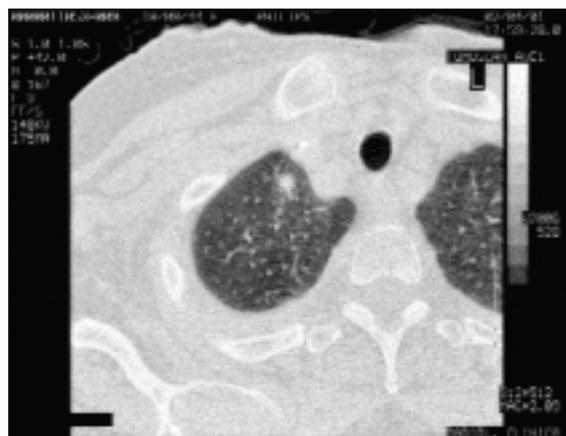


Figura 3 - *Nodulo polmonare*. Nel lobo polmonare superiore destro si osserva nodulo reumatoide in sede subpleurica anteriore. Si associano fini opacità reticolari e lineari da fibrosi interstiziale.



Figura 4 - *Bronchiectasie*. La scansione TCAR passante per il bronco lobare superiore sinistro evidenzia bronchiectasie cilindriche, che presentano pareti ispessite, calibro aumentato fino alla periferia (aspetto a "binario"). Il bronco dilatato e ispessito affiancato dall'arteria satellite realizza l'immagine ad "anello con castone".



Figura 5 - Cisti subpleuriche. La scansione passante per le basi polmonari evidenzia piccole aree di ridotta densità delimitate da pareti sottili e ben definite, localizzate in sede subpleurica posteriore sinistra.

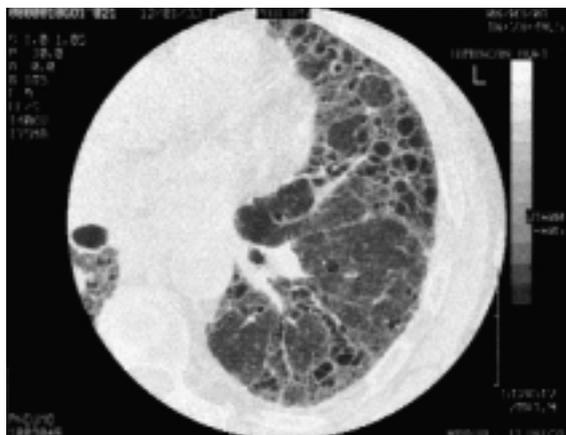


Figura 6 - Honeycombing. La scansione TCAR passante per la base polmonare sinistra evidenzia diffuse formazioni cistiche delimitate da pareti ben definite. Le cisti sono disposte in più strati sovrapposti, hanno sede nelle zone centrali e periferiche basali, di entità maggiore anteriormente. Si associano ispessimento dell'interstizio periferico subpleurico e bronchiectasie da trazione.

cui la percentuale di tali lesioni delle vie aeree varia dal 30 al 51% in pazienti sintomatici (31,38-40) e dall'8 al 25% in quelli asintomatici (31,40-42). Le bronchiectasie prediligono il sesso femminile e precedono l'esordio dell'AR in oltre il 90% dei casi (3, 43). Varie ipotesi patogenetiche sono state suggerite per interpretare la coesistenza di AR e bronchiectasie, fra le quali le frequenti infezioni dell'albero respiratorio (3, 31, 44) e la trazione sulla parete bronchiale (3, 31, 44). Sebbene il meccanismo post-infettivo sia sostenuto da alcuni Au-

tori (45, 46), come risultato di una ridotta capacità di difesa anti-batterica indotta dal trattamento steroideo o immunosoppressore o da una deficienza di α -1-antitripsina, esso resta di dubbio significato (43).

Il rilievo di opacità nodulari polmonari in corso di AR, documentato nello 0,2-1% dei casi all'esame radiologico del torace (17, 18), è andato aumentando con l'avvento delle nuove tecniche di *imaging* quali la TCAR e la TC spirale. Remy-Jardin et al (31) hanno dimostrato la presenza di noduli polmonari alla TCAR in 17/77 pazienti (22%) con AR, di cui 4/38 (10,5%) senza e 13/39 (33,3%) con sintomi respiratori. Analoga prevalenza (28%) è stata riportata in uno studio prospettico da Cortet et al (40) in 68 pazienti con AR consecutivamente reclutati. Percentuali inferiori sono state, invece, riscontrate nella nostra casistica (8,3%) ed in quella (10%) di McDonagh et al (38) in pazienti reumatoidi senza sintomi respiratori. Nessun riscontro di noduli polmonari è stato evidenziato nella casistica di Demir et al (42). I fattori associati ad un maggiore rischio di sviluppare noduli polmonari sono rappresentati dal sesso maschile, dall'abitudine al fumo di sigaretta, dalla presenza del fattore reumatoide ad alto titolo e dalla coesistenza di noduli sottocutanei (1-3, 18, 46). I noduli possono precedere l'evidenza clinica dell'AR o apparire contemporaneamente ad essa, rimanere stazionari a lungo o aumentare di dimensioni; ne è stata, tuttavia, segnalata sia la comparsa in altre sedi che in quelle in cui in precedenza un nodulo era regredito (3, 18). Sono inoltre possibili la regressione spontanea o farmaco-indotta (47, 48) e l'evoluzione verso la cavitazione, mentre rara è la calcificazione. La cavitazione, riportata in circa la metà dei casi (30), può essere dovuta alla necrosi colliquativa di un largo granuloma o alla obliterazione di un ramo dell'arteria polmonare per fenomeni vasculitici. Essendo le caratteristiche istologiche del nodulo polmonare del tutto simili a quelle dei noduli sottocutanei il ricorso alla biopsia della lesione polmonare assume valore diagnostico.

Nel nostro studio l'assenza di reperti compatibili con polmone ad alveare, espressione di fibrosi polmonare evoluta, è imputabile alla casistica selezionata di pazienti senza sintomi e segni clinici di interessamento dell'apparato respiratorio.

Nessuna differenza è stata, infine, riscontrata nella nostra casistica fra i differenti gruppi di trattamento, in particolare fra i pazienti trattati con MTX e quelli in terapia con altri farmaci "di fondo". Fra le possibili manifestazioni polmonari associate al

trattamento con MTX, la polmonite acuta interstiziale rappresenta l'evenienza più comune riportata nell'AR (49, 50) con frequenza variabile dallo 0,3% (51) al 18% (52). La TCAR evidenzia nella maggior parte dei casi un aspetto a vetro smerigliato che rappresenta lo stadio più precoce della reazione tossica da farmaco; assai più raro è il riscontro di noduli polmonari multipli o di aree di consolidazione (50, 51). Nella nostra esperienza, tale complicanza è stata rilevata in 4/198 pazienti (2,1%) con AR e molto più raramente nei pazienti con artrite psoriasica (1/38 = 0,03%) trattati a lungo termine con basse dosi settimanali di MTX

(49). Del tutto eccezionali e riportate solo in corso di trattamento con MTX ad alte dosi in pazienti oncologici, sono da considerarsi la fibrosi interstiziale (53, 54), l'edema polmonare non-cardiogeno (55, 56) e la pleurite con o senza versamento (57). Anche la nodulosi polmonare (58) ed il broncospasmo (59) indotti dal MTX sono evenienze di assai rara osservazione.

In conclusione, la TCAR si conferma tecnica sensibile e non-invasiva nella precoce identificazione delle lesioni polmonari in pazienti affetti da AR, senza sintomi e segni clinici di interessamento dell'apparato respiratorio.

RIASSUNTO

L'interessamento polmonare in corso di artrite reumatoide (AR) rappresenta una delle manifestazioni extra-articolari della malattia ed ha assunto negli ultimi anni un ruolo di notevole importanza sia per la sua elevata frequenza che per il suo significato prognostico, in quanto rappresenta la seconda causa di morte dopo le infezioni. Fra le moderne metodiche di *imaging* la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (TCAR) del torace si è dimostrata una tecnica di elevata sensibilità nella identificazione delle alterazioni polmonari in pazienti con AR. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare mediante TCAR l'entità ed il tipo di interessamento polmonare subclinico associato all'AR. Sono stati selezionati 72 pazienti (54 donne e 18 uomini) con età media pari a $56,8 \pm 10,4$ (range, 40-77 anni) affetti da AR (durata di malattia di $6,9 \pm 4,7$ anni, range 2-12 anni), non fumatori, senza segni e sintomi clinici di interessamento dell'apparato respiratorio. 52/72 (72%) pazienti erano positivi per il fattore reumatoide (> 20 UI/ml). Ciascun paziente è stato sottoposto a Rx standard e a TCAR del torace. L'Rx ha dimostrato la presenza di alterazioni polmonari compatibili con fibrosi di moderata entità in 7 pazienti (9,7%) e la TCAR in 22/72 pazienti (30,5%), inclusi tutti quelli con Rx patologico. Nella maggior parte dei casi è stata evidenziata alla TCAR una fibrosi interstiziale polmonare, rappresentata da irregolarità dei margini pleurici (13,8%) e da linee settali/sub-pleuriche (18%). L'aspetto a vetro smerigliato è stato evidenziato nel 8,3% della nostra casistica; le opacità nodulari polmonari (diametro, range 0,5-2 cm), a localizzazione prevalentemente subpleurica, sono state osservate nella stessa percentuale (8,3%) di pazienti. Il coinvolgimento delle vie aeree (bronchiectasie/bronchioloectasie) è stato documentato nel 15,2 % dei casi. In due pazienti (2,8%) è stata evidenziata la presenza di cisti subpleuriche, mentre in nessun caso è stata documentata la presenza di polmone ad alveare. L'assenza di tale reperto è imputabile alla casistica selezionata dei pazienti asintomatici per interessamento polmonare. In conclusione, la TCAR si conferma tecnica sensibile e non-invasiva nella identificazione delle lesioni polmonari in pazienti affetti da AR senza sintomi e segni clinici di interessamento dell'apparato respiratorio.

Parole chiave: Artrite reumatoide, radiografia del torace, tomografia computerizzata ad alta risoluzione, malattia interstiziale polmonare.

Key words: Rheumatoid arthritis, chest radiography, high-resolution computed tomography, interstitial lung disease.

BIBLIOGRAFIA

- Anaya J-M, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 242-54.
- Kelly CA. Rheumatoid arthritis: classical rheumatoid lung disease. *Ballière's Clin Rheumatol* 1993; 7: 1-16.
- Manganelli P, Salaffi F. Le manifestazioni pleuro-polmonari dell'artrite reumatoide. *Reumatismo* 1998; 50: 127-37.
- Carotti M, Baldelli S, Amici F. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione del polmone in pazienti con malattie reumatiche. *Reumatismo* 1998; 50: 107-120.
- Salaffi F, Carotti M, Baldelli S, Bichi Secchi E, Manganelli P, Subiaco S, et al. L'interessamento polmonare interstiziale subclinico nelle malattie reumatiche: correlazione fra tomografia computerizzata con alta risoluzione e i reperti funzionali e citologici. *Radiol Med* 1999; 97: 33-41.
- Manganelli P, Salaffi F, Pesci A. Clinical and subclinical alveolitis in connective tissue diseases assessed by bronchoalveolar lavage. *Semin Arthritis Reum* 1997; 26: 740-54.
- Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Baldelli S. The differing patterns of subclinical pulmonary involvement in connective tissue diseases as shown by application of

- factor analysis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 35-41.
8. Tyoshina H, Kusaba T, Yamaguchi T. Cause of death in autopsied rheumatoid arthritis patients. *Ryumachi* 1993; 33: 209-14.
 9. Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. A comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and other diseases. *Ann Intern Med* 1980; 92: 748-52.
 10. Faurschou P, Francis D, Faarup P. Thorascopic, histological, and clinical findings in nine case of rheumatoid pleural effusion. *Thorax* 1985; 40: 371-5.
 11. Walker CD, Wright V. Diffuse interstitial pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969;28: 252-9.
 12. Cervantes-Perez P, Toro-Perez AH, Rodriquez-Jurado P. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1980; 243: 1715-19.
 13. Herzog C, Miller RR, Hoidal JR. Bronchiolitis and rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 636-9.
 14. van Thiel RJ, van der Burg S, Groote AD, Nossent GD, Wills SH. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1991; 4: 905-11.
 15. Ippolito JA, Palmer L, Spector S, Kane PB, Gorevic PD. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 70-8.
 16. Ziff M. The rheumatoid nodule. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 761-7.
 17. Patterson CD, Harville WR, Pierce JA. Rheumatoid lung disease. *Ann Intern Med* 1965; 62: 685-97.
 18. Shannon TM, Gale ME. Noncardiac manifestations of rheumatoid arthritis in the thorax. *J Thorac Imaging* 1992; 7: 19-29.
 19. Young LD, Ford SE, Ford PM. The association of pulmonary hypertension with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 1266-9.
 20. Webb WR. High-resolution CT of the lung parenchyma. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 1085-97.
 21. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Baldelli S, Blasetti P, Subiaco S, et al. A longitudinal study of pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: relationship between alveolitis and subsequent lung changes on high-resolution computed tomography. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 263-9.
 22. Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991; 179: 123-32.
 23. Salaffi F, Subiaco S, Carotti M, Sartini A, Binci MC, Blasetti P, et al. L'alveolite subclinica in corso di malattia del tessuto connettivo valutata mediante lavaggio broncoalveolare. *Rass Patol App Respir* 1995; 10: 551-8.
 24. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
 25. Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, Wattinne B. Computed tomography assessment of ground-glass opacity: semiology and significance. *J Thorac Imaging* 1993; 8: 249-64.
 26. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Black CM, Du Bois RM. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1076-82.
 27. Wells AU, Rubens MB, Du Bois RM, Hansell DM. Serial CT in fibrosing alveolitis: prognostic significance of the initial pattern. *AJR* 1993; 161: 1159-65.
 28. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. HRCT finding of lung diseases. In Webb WR, Müller R, Naidich DP: *High-resolution CT of the lung*. 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1996, pagg. 41-108.
 29. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 770-7.
 30. Panettiere F, Chandler BF, Libtke JH. Pulmonary cavitation in rheumatoid disease. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 89-95.
 31. Rémy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology* 1994; 193: 375-82.
 32. Brannan HM, Good A, Divertie MB, Baggenstoss AH. Pulmonary disease associated with rheumatoid arthritis. *JAMA* 1964; 189: 138-42.
 33. Hakala M. Poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis hospitalized for interstitial lung disease. *Chest* 1988; 93: 114-8.
 34. Hyland RH, Gordon DA, Broder I, Davies GM, Russell ML, Hutcheon MA, et al. A systematic controlled study of pulmonary abnormalities in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1983; 10: 395-405.
 35. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1711-9.
 36. Gordon DA, Stein JL, Broder I. The extra-articular features of rheumatoid arthritis. A systematic analysis of 127 cases. *Am J Med* 1973; 54: 445-54.
 37. Roschmann RA, Rothenberg RJ. Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16: 174-85.
 38. McDonagh J, Greaves M, Wright AR, Heycock C, Owen JP, Kelly C. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 118-22.
 39. Cortet B, Flipo R-M, Rémy-Jardin M, Coquerelle P, Duquesnoy B, Rémy J, et al. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 815-9.
 40. Cortet B, Perez T, Roux N, Flipo R-M, Duquesnoy B, Delcambre B, et al. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 596-600.
 41. Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. Hi-

- gh resolution computed tomography of the lung in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 308-10.
42. Demir R, Bodur H, Tokoglu F, Olcay I, Uçan H, Barman P. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1999; 19: 19-22.
 43. McMahon MJ, Swinson DR, Shettar S, Wolstenholme R, Chattopadhyay C, Smith P, Johns P, Crosby NH. Bronchiectasis and rheumatoid arthritis: a clinical study. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 776-9.
 44. Shadick NA, Fanta CH, Weinblatt ME, O'Donnell W, Coblyn JS. Bronchiectasis. A late feature of severe rheumatoid arthritis. *Medicine* 1994; 73: 161-9.
 45. Bamji A, Cooke N. Rheumatoid arthritis and chronic bronchial suppuration. *Scand J Rheumatol* 1985; 14: 15-21.
 46. Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 471-503.
 47. Turner-Warwick ME. Rheumatoid arthritis, rheumatoid factor and lung disease. *Br J Hosp Med* 1969; 2: 507-11.
 48. Hull S, Matthews JA. Pulmonary necrobiotic nodules as a presenting feature of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 21-4.
 49. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Subiaco S, Lamanina G, Cervini C. Methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: report of five cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 296-304.
 50. Salaffi F, Manganelli P. Le pneumopatie farmaco-indotte. *Reumatismo* 1998; 50: 189-99.
 51. Buchdinder R, Hall S, Sambrook PN, Champion GD, Harkness A, Lewis D, et al. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a life table review of 587 patients treated in community practice. *J Rheumatol* 1993; 20: 639-44.
 52. Bell MJ, Geddie WR, Gordon DA, Reynolds WJ. Pre-existing lung disease in patients with rheumatoid arthritis may predispose to methotrexate lung. *Arthritis Rheum* 1987; 29: S75.
 53. Kaplan RL, Waite DH. Progressive interstitial lung disease from prolonged methotrexate therapy. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1800-2.
 54. Bedrossian CW, Miller WC, Luna MA. Methotrexate-induced diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *South Med J* 1982; 72: 313-8.
 55. Bernstein ML, Sobel DB, Wimmer RS. Noncardiogenic pulmonary edema following injection of methotrexate into the cerebrospinal fluid. *Cancer* 1982; 50: 866-8.
 56. Lascari AD, Strano AJ, Johnson WW, Collins JGP. Methotrexate-induced sudden fatal pulmonary reaction. *Cancer* 1977; 40: 1393-7.
 57. Walden PAM, Mitchell-Heggs PF, Coppin C, Dent J, Bagshawe KD. Pleurisy and methotrexate treatment. *Br Med J* 1977; 2: 867 (letter).
 58. Alarcón GS, Koopman WJ, McCarty MJ. Nonperipheral accelerated nodulosis in a methotrexate-treated rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 132-3.
 59. Jones G, Mierins E, Karsh J. Methotrexate-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 179-81.