

LAVORO ORIGINALE

La TC polmonare ad alta risoluzione nelle diverse forme cliniche e specificità anticorpali della sclerodermia

Lung fibrosis quantified by HRCT in scleroderma patients with different disease forms and ANA specificities

F. Cozzi, M. Chiesura Corona¹, M. Rizzi, C. Dus¹, N. Durigon, S. Mancin¹, S. Todesco

Cattedra e Divisione di Reumatologia dell'Università degli Studi di Padova

¹Istituto di Radiologia, Università degli Studi di Padova

SUMMARY

Objective: to define the prevalence of interstitial lung fibrosis in systemic sclerosis (SSc) and its relationship with the different clinical forms of disease and ANA specificities.

Methods: fifty patients with SSc were submitted to pulmonary high resolution computed tomography (HRCT). Lung abnormalities were evaluated according to Warrick's score that considers both the severity and the extent of fibrotic lesions.

Results: pulmonary HRCT abnormalities were observed in 84% of SSc patients. Ground glass aspects (60%), irregular pleural margins (56%) and septal/subpleural lines (68%) were the most common lesions. The distribution of these abnormalities favoured the posterior basilar segments of both lungs. HRCT findings were significantly more frequent in males and in patients with the cutaneous diffuse form of SSc and with the specific antibody anti-Scl70.

Conclusions: HRCT is a very useful method for the diagnosis of interstitial lung fibrosis in SSc. Warrick's score permits to quantify the HRCT findings and to evaluate their relationship with the disease clinical forms and ANA specificities.

Reumatismo, 2001; 53(1):55-62

INTRODUZIONE

L'interstiziopatia polmonare costituisce l'impegno viscerale più frequente nella sclerosi sistemica (SSc), come confermato da un recente studio policentrico italiano che ha raccolto una casistica di oltre 1000 pazienti sclerodermici (1). Le complicanze polmonari rappresentano inoltre la principale causa di morte nella SSc (2, 3, 4).

La dispnea e la tosse dei pazienti sclerodermici fu originariamente attribuita alla ridotta espansione del torace dovuta alla cute ispessita ed indurita. La dispnea veniva inoltre messa in relazione con l'aumento del volume di sangue nei polmoni dovuto alle marcate alterazioni della circolazione cutanea. Il primo studio anatomico-patologico sull'argomento fu pubblicato nel 1898 da von Notthafft (5). Il suo

paziente era un macellaio di 37 anni nei cui polmoni venne osservato un "aumento del tessuto connettivo interstiziale che ricordava il polmone luetico", mentre i vasi polmonari erano "avvolti in un guscio concentrico di tessuto connettivo". L'evidenza di fibrosi polmonare nei pazienti sclerodermici fu confermata da Matsui nel 1924 e fu descritta in maniera completa per la prima volta nel 1945 da Getzowa (6) il quale notò oltre alla fibrosi compatta del polmone ("pulmosclerosis compacta") anche l'evenienza di lesioni cistiche ("pulmosclerosis cystica").

La diagnosi clinica di fibrosi polmonare e la descrizione delle alterazioni radiologiche tipiche fu pubblicata per la prima volta nel 1941 (7). Da allora le segnalazioni dell'interstiziopatia polmonare in corso di SSc divennero sempre più numerose, consentendo di appurare l'elevata frequenza del fenomeno (8).

La fibrosi interstiziale simmetrica delle basi polmonari rappresenta il più frequente quadro istologico ottenuto su preparati autoptici (9). La fibrosi

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Cozzi Franco, Cattedra e Divisione di Reumatologia, dell'Università di Padova, Via Giustiniani 2 - 35128 Padova, Fax 049/8212191 - E-mail: fcozzi@ux1.unipd.it

dei setti alveolari, delle pareti bronchiali e dell'interstizio conduce ad obliterazione dei capillari e degli spazi polmonari; frequente è anche il riscontro di cisti subpleuriche e di alterazioni dei vasi polmonari rappresentate da proliferazione intima e fibrosi perivascolare.

Sebbene negli stadi finali la malattia possa apparire fibrotica ed acellulare, studi antemortem spesso indicano un processo infiammatorio attivo di accompagnamento alla fibrosi. In anni recenti è infatti emerso il concetto di alveolite infiammatoria come parte integrante dell'interstiziopatia polmonare.

La diagnosi precoce dell'interstiziopatia polmonare è sicuramente uno degli aspetti più importanti nel management del paziente sclerodermico, in considerazione dell'elevata frequenza di tale complicanza, della sua evoluzione paucisintomatica nelle fasi iniziali e della cattiva prognosi che ad essa si associa.

Tra le metodiche diagnostiche correntemente utilizzate a tale scopo, accanto al test della diffusione alveolo-capillare del CO ed all'analisi del liquido di broncolavaggio (BAL) ottenuto in corso di broncoscopia, negli ultimi anni si è affermata la TC del torace ad alta risoluzione (HRCT) (10). È una tecnica di tomografia caratterizzata da elevata risoluzione spaziale, ossia da elevata capacità di dettaglio. Consente infatti l'acquisizione in vivo di immagini paragonabili ad un preparato anatomico, permettendo in condizioni normali di apprezzare le vie aeree sino all'8° generazione ed i vasi sino alla 21° generazione e di identificare il lobulo secondario. La sua capacità di risoluzione è di circa 200-300 micron (0,2-0,3 mm).

L'introduzione e lo sviluppo dell'HRCT ha considerevolmente aumentato la capacità di valutare radiologicamente le interstiziopatie polmonari in virtù della sua grande sensibilità rispetto alla radiografia standard del torace, senza ridurre peraltro la specificità dell'indagine, essendo i falsi positivi molto rari (11).

Numerose ed autorevoli esperienze hanno dimostrato che l'HRCT è in grado di sostituire la biopsia polmonare toracoscopica, considerata il "gold standard" diagnostico, avendo verificato che esiste una correlazione radiologico-istologica. In particolare è ormai ben dimostrato che gli aspetti tomografici cosiddetti "a vetro smerigliato" corrispondono alla alveolite infiammatoria, la lesione polmonare più precoce, mentre gli aspetti di tipo reticolare corrispondono alla fibrosi interstiziale (12). Se da un lato l'HRCT ha notevolmente migliorato la possibilità di diagnosi precoce dell'interstiziopatia

polmonare fornendo notevoli ragguagli sulle sue lesioni elementari, sul loro significato clinico e sulla loro evoluzione, dall'altro come ogni altra indagine strumentale il suo valore viene ridotto sul piano applicativo, sia a scopi clinici che di ricerca, se non si utilizza un adeguato sistema di quantificazione delle informazioni che ci vengono fornite dall'indagine stessa. Infatti la disponibilità di uno "score" riveste notevolissima importanza pratica, consentendo al clinico opportune valutazioni terapeutiche e fornendogli un mezzo adeguato per un accurato follow-up della stessa. Numerosi "score" radiografici sono stati proposti per quantificare l'interstiziopatia polmonare. Nel caso specifico della SSc Warrick et al. (13) ne hanno elaborato uno che attribuisce un punteggio alle varie alterazioni osservate alla HRCT secondo un criterio di gravità (score di severità del danno) e di estensione delle stesse lesioni all'interno del parenchima polmonare (score di estensione del danno). Dalla somma dei due punteggi si ottiene uno score HRCT globale. Lo abbiamo applicato ad un'ampia casistica di pazienti affetti da SSc.

MATERIALI E METODI

Sono stati studiati 50 pazienti consecutivi ricoverati nel reparto di Reumatologia che soddisfacevano i criteri classificativi dell'ARA per la SSc (14). Si trattava di 43 donne e 7 uomini, di età compresa tra 30 e 84 anni ($m \pm d.s.$ $56,5 \pm 12,5$ a.) e con durata di malattia al momento dello studio variabile da 1 a 31 anni ($m \pm d.s.$ $7,6 \pm 6,9$ a.). In base all'estensione cutanea della malattia, 18 pazienti risultavano affetti dalla forma cutanea diffusa, 14 da quella cutanea intermedia e 8 da quella cutanea limitata di SSc (15). Gli ANA erano positivi in tutti i pazienti, con specificità anti-Sc170 in 24 e anti-centromero in 21.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TC polmonare ad alta risoluzione (HRCT) presso l'Istituto di Radiologia, utilizzando un apparecchio di terza generazione (Philips Tomoscan LX), secondo una procedura ampiamente validata (16,17): esame condotto dalle basi agli apici polmonari, in decubito supino ed in apnea inspiratoria, senza somministrazione di mezzo di contrasto; spessore dello strato (collimazione) 1,5 mm; intervallo 10 mm; tempo di scansione 2,9 secondi; 120 kV; 175 mA; matrice 512 x 512; algoritmo di ricostruzione ad alta frequenza spaziale. Le immagini sono state osservate e stampate con finestra sia per parenchima polmonare che per mediastino.

Per studiare l'interstiziopatia polmonare sono state prese in considerazione le seguenti lesioni (13):

- opacità a “vetro smerigliato” (area di aumento sfumato della densità del parenchima polmonare, nella quale i bronchi ed i vasi rimangono evidenti);
- irregolarità dell'interfaccia tra pleura periferica e parenchima polmonare;
- linee settali (ispessimenti dei setti interlobulari);
- linee subpleuriche (ispessimenti lineari entro 1 cm. dalla pleura);
- aree a “favo d'ape” (spazi cistici di 6-10 mm di diametro con ispessimento delle pareti);
- cisti subpleuriche (aree di 1-3 cm a pareti sottili).

L'estensione del danno polmonare è stata valutata suddividendo topograficamente i polmoni in segmenti.

I reperti HRCT sono stati graduati secondo lo score proposto da Warrick et al. (13) che prevede l'attribuzione di un punteggio alle varie alterazioni osservate secondo lo schema riportato nella tabella I. Si è ottenuto così uno score di severità del danno, dato dalla somma dei singoli punteggi, che andava da 0 (normale) a 15 (tutte le lesioni presenti). È stato inoltre attribuito un punteggio in base al numero di segmenti polmonari interessati secondo lo schema riportato in tabella. Si è ottenuto in tal modo uno score di estensione del danno polmonare che è stato valutato per ognuna delle lesioni polmonari rinvenute. Tale score variava quindi tra 0 (normale) a 15 (> 9 segmenti polmonari colpiti da tutte le lesioni).

Dalla somma degli score di severità e di estensione del danno è stato ricavato uno score HRCT totale con range compreso tra 0 e 30. Quest'ultimo, rappresentando in maniera più completa l'entità dell'interstiziopatia, è stato considerato come il pa-

rametro da correlare con il sesso dei pazienti, con la durata di malattia, con la forma clinica (diffusa, intermedia, limitata) e con le specificità autoanticorpali (anti-Scl70, anti-centromero, ANA non specifici).

Per l'analisi statistica sono stati utilizzati l'analisi della varianza ad una via (ANOVA), integrata dal t-test LSD, e il coefficiente di correlazione di Pearson.

RISULTATI

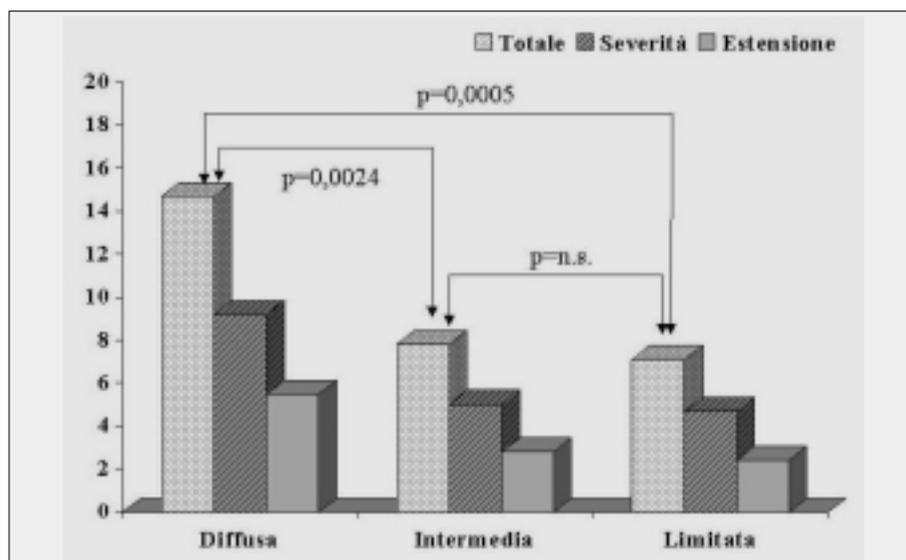
In 42 dei 50 pazienti esaminati (84%) l'HCRT mostrava almeno uno dei segni di interstiziopatia polmonare. In particolare opacità a vetro smerigliato sono state osservate in 30 pazienti (60%), linee settali e/o subpleuriche in 34 (68%), irregolarità dei margini pleurici in 28 (56%), aspetti a “favo d'ape” in 8 (16%), cisti subpleuriche in 4 (8%). Le lesioni interessavano prevalentemente i segmenti polmonari inferiori, con maggiore coinvolgimento delle regioni posteriori.

Nei pazienti con segni di interstiziopatia lo score HRCT totale secondo Warrick et al. mostrava valori compresi tra 4 e 24, lo score di severità del danno tra 2 e 15, lo score di estensione del danno tra 1 e 10. Le alterazioni interstiziali risultavano di grado lieve (score totale ≤ 10) in 27 pazienti (54%), di grado moderato (score 11-20) in 17 (34%), di grado severo (score > 20) in 6 (12%).

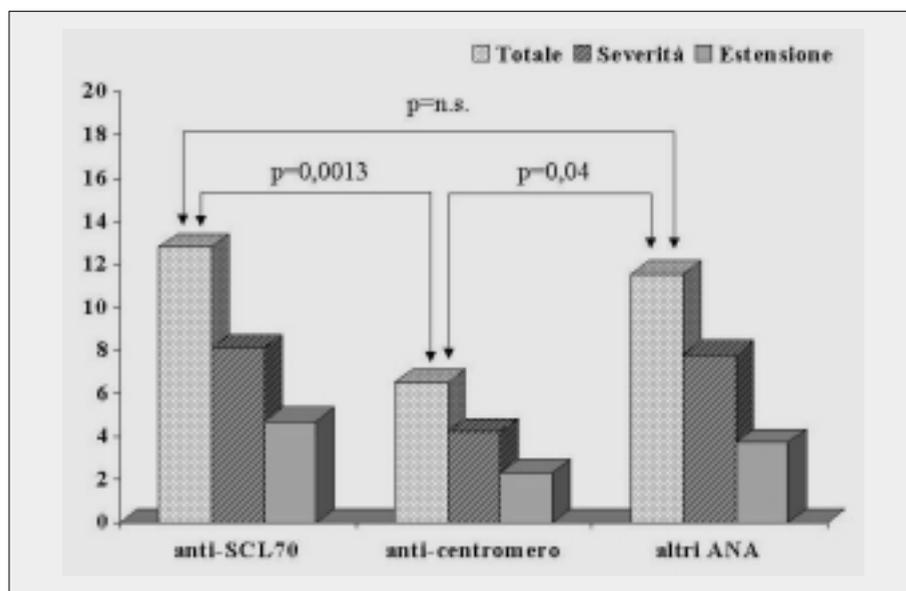
Lo score HRCT totale è risultato più elevato nei pazienti con la forma cutanea diffusa di malattia ($14,7 \pm 5,1$) rispetto a quello con le forme intermedia ($7,8 \pm 7,1$) e limitata ($7,1 \pm 6,1$), con una differenza altamente significativa (rispettivamente $p = 0,0024$ e $p = 0,0005$, figura 1). Un comportamento analogo hanno ovviamente mostrato gli sco-

Tabella I - Score HRCT di Warrick et al. per l'interstiziopatia polmonare sclerodermica.

<i>Alterazioni parenchimali</i>	<i>Score di severità del danno</i>
Opacità a vetro smerigliato (ground glass)	score 1
Margini pleurici irregolari	2
Linee settali/subpleuriche	3
Aspetto a favo d'ape (honeycombing)	4
Cisti subpleuriche	5
<i>N° segmenti polmonari</i>	<i>Score di estensione del danno</i>
1-3	score 1
4-9	2
>9	3
Score HRCT totale = score di severità del danno + score di estensione del danno	

**Figura 1**

Score HRCT medio nelle diverse forme cliniche di SSc.

**Figura 2**

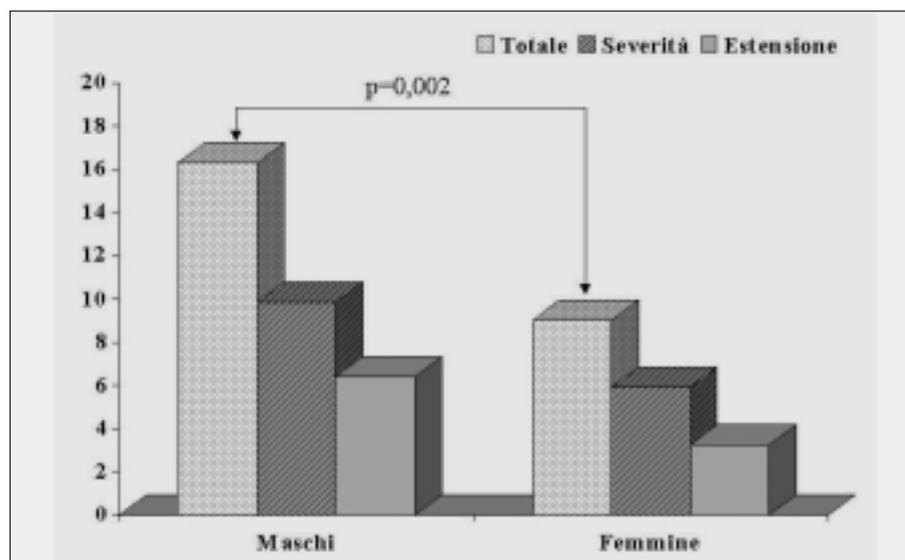
Score HRCT medio nei pazienti con diverse specificità anticorporeali.

Tabella II - Score HRCT in 50 pazienti con sclerosi sistemica.

Score ($m \pm ds$)	Totale	Severità del danno	Estensione del danno
Forma diffusa	14,7 \pm 5,1	9,2 \pm 2,9	5,5 \pm 2,4
Forma intermedia	7,8 \pm 7,0	5,0 \pm 4,9	2,8 \pm 2,3
Forma limitata	7,1 \pm 6,0	4,7 \pm 3,9	2,4 \pm 2,2
Anti-Scl70	12,8 \pm 6,1	8,1 \pm 3,8	4,7 \pm 2,5
Anti-centromero	6,5 \pm 5,9	4,2 \pm 3,9	2,3 \pm 2,1
Altri ANA	11,5 \pm 8,9	7,8 \pm 5,5	3,7 \pm 3,4
Femmine	9,0 \pm 6,7	5,9 \pm 4,4	3,2 \pm 2,5
Maschi	16,3 \pm 4,1	9,8 \pm 2,3	6,4 \pm 2,2

Figura 3

Score HRCT medio nei pazienti suddivisi per sesso.



re di severità e di estensione del danno, dei quali lo score totale è la somma (Tab. II).

Inoltre lo score HRCT totale è risultato significativamente minore nei pazienti con anticorpo anticentromero ($6,5 \pm 5,9$) rispetto a quelli con anticorpo anti-Sc170 ($12,8 \pm 6,1$) e con ANA positivi non specifici ($11,5 \pm 8,9$), con una differenza pure statisticamente significativa (rispettivamente $p = 0,0013$ e $p = 0,04$, figura 2). Risultati analoghi hanno dato gli score di severità e di estensione del danno (Tab. II).

Lo score HRCT totale è risultato anche significativamente più elevato nei pazienti maschi rispetto alle donne ($p = 0,002$, figura 3). Comportamento analogo hanno mostrato gli score di severità e di estensione del danno (Tab. II).

Non è stata invece rilevata correlazione significativa tra lo score HRCT e la durata di malattia.

DISCUSSIONE

Nelle maggiori casistiche italiane ed internazionali l'interstiziopatia polmonare costituisce l'impegno viscerale più frequente e severo nella sclerosi sistemica (SSc), risultando la principale causa di morte in questa malattia (2, 4, 18, 19). È quindi importante riuscire a diagnosticarla già nelle sue fasi precoci, per cercare di instaurare una terapia efficace. Un progresso nella diagnostica della interstiziopatia polmonare è venuto negli ultimi anni dall'introduzione della TC ad alta risoluzione (HRCT), che si è affiancata al test della diffusione del CO e all'analisi del liquido di broncolavaggio.

Poiché l'interstiziopatia polmonare esordisce con l'alveolite, un processo infiammatorio ancora suscettibile di reversibilità con terapie immunosoppressive, e solo nella sua evoluzione dà luogo a lesioni fibrotiche irreversibili, l'introduzione della HRCT ha costituito un passo avanti di notevole rilievo nella diagnosi ma anche nella prognosi, in quanto tale metodica radiologica consente di identificare e trattare anche quelle alterazioni precoci che sfuggivano alla radiografia standard.

È stata infatti dimostrata una significativa correlazione tra i vari pattern radiologici alla HRCT e le lesioni istologiche del polmone sclerodermico. Wells et al. (20) hanno sottoposto ad HRCT e biopsia polmonare 12 pazienti sclerodermici. Il confronto delle due metodiche rivelava che ad un pattern predominante di tipo reticolare alla tomografia corrispondeva un quadro istologico di fibrosi diffusa, mentre un pattern tomografico caratterizzato prevalentemente da opacità a "vetro smerigliato" ("ground glass") era correlato con un quadro istologico di alveolite, lesione infiammatoria precoce della interstiziopatia polmonare.

Un analogo studio successivo (21) eseguito su 26 pazienti con fibrosi polmonare di diversa eziologia, evidenziava come nel 92% dei casi l'opacità a "vetro smerigliato" corrispondesse ad infiammazione confermata istologicamente, purchè non fossero contemporaneamente presenti bronchiectasie da trazione e bronchioloectasie. Gli Autori concludevano che l'evidenza di opacità a "vetro smerigliato" costituiva un affidabile indicatore di infiltrato infiammatorio se non coesistevano segni avanzati di fibrosi polmonare.

Ulteriori lavori hanno consentito di stabilire che i dati morfologici ottenuti con la HRCT sono in grado di predire in maniera affidabile prognosi e risposta alla terapia della alveolite fibrosante. Ancora Wells et al. (22) hanno indagato 76 pazienti con fibrosi polmonare primitiva e 66 pazienti con alveolite fibrosante associata ad SSc, evidenziando che la migliore sopravvivenza si osservava nei pazienti con pattern HRCT prevalentemente “a vetro smerigliato”, mentre tra il gruppo di pazienti con pattern misto (“vetro smerigliato”-reticolare) e quello con pattern prevalentemente reticolare, prognosi e risposta alla terapia erano migliori nel primo. Gli stessi Autori (23) hanno studiato anche la modificazione dell’estensione della malattia dopo terapia con prednisolone e ciclofosfamide, in pazienti con fibrosi polmonare sia primitiva che secondaria a SSc. Dopo un intervallo medio di 16 mesi il pattern reticolare non era regredito in nessun paziente, mentre in tutti i casi in cui l’estensione dell’interstiziopatia si era ridotta, questo era dovuto alla regressione delle opacità “a vetro smerigliato”. Tra i pazienti in cui si era verificato invece un incremento dell’estensione della malattia, questo era per lo più dovuto ad aumento del pattern reticolare. Dallo stesso studio veniva inoltre evidenziato come ad una regressione della componente “a vetro smerigliato” corrispondesse nella maggior parte dei pazienti un miglioramento dei test spirometrici, compresa la diffusione alveolo-capillare del CO. Da queste importanti esperienze possiamo quindi arguire che il significato prognostico dell’aspetto “a vetro smerigliato” dipende dal contesto nel quale viene osservato. Infatti se questo è il dato HRCT predominante è quasi sempre possibile indurne la regressione con appropriata terapia. Se invece l’aspetto a “vetro smerigliato” si associa in maniera equivalente per estensione ad un pattern reticolare, la risposta alla terapia in termini di riduzione dell’estensione del danno sarà possibile in meno del 50% dei pazienti, con un incremento dell’estensione del danno in un terzo di essi.

La HRCT si conferma quindi un metodo molto sensibile per la diagnosi precoce e per il follow-up della interstiziopatia polmonare nella SSc. Consente inoltre un’analisi qualitativa delle lesioni, permettendo di distinguere quelle ancora suscettibili di terapia da quelle irreversibili. Altro importante vantaggio fornito dall’HRCT è dato dall’assenza di invasività della metodica che consente il suo utilizzo in ogni paziente e la ripetibilità dell’esame nel tempo, con la possibilità di utilizzarla per il follow-up clinico-terapeutico.

Proprio rispetto a quest’ultimo punto nasce l’esigenza di quantificare le informazioni fornite dall’indagine. Lo score proposto da Warrick et al. (13) e da noi utilizzato considera sia l’estensione delle lesioni che la qualità delle stesse, attribuendo un punteggio più basso alle alterazioni che non paiono rappresentare franca fibrosi ed un punteggio più elevato a quelle espressione di danno parenchimale irreversibile. Questo sistema consente di “stadiare” l’entità dell’interstiziopatia sclerodermica senza tuttavia perdere di vista la qualità ed il significato delle lesioni elementari.

Con queste premesse abbiamo sottoposto ad HRCT un’ampia casistica di pazienti sclerodermici ricoverati nel nostro reparto di Reumatologia. La casistica appariva significativa per distribuzione delle forme cliniche e delle specificità anticorpali, con un’unica eccezione riguardante la lieve eccedenza di pazienti con forma cutanea diffusa e con positività dell’anticorpo anti-Sc170 rispetto ai dati epidemiologici delle maggiori casistiche, eccedenza da ricondurre al fatto che lo studio è stato condotto su pazienti ricoverati.

La prevalenza di segni radiologici di interstiziopatia è risultata molto elevata (84%), in sostanziale accordo con altri lavori sull’argomento (11, 24, 25). Le lesioni reversibili sono risultate frequenti, quelle del tutto irreversibili rare. Aree di opacità a vetro smerigliato (Fig. 4) sono state infatti osservate nel 60% dei pazienti, di contro aspetti a favo d’ape (Fig. 5) solo nel 16%. Le lesioni erano

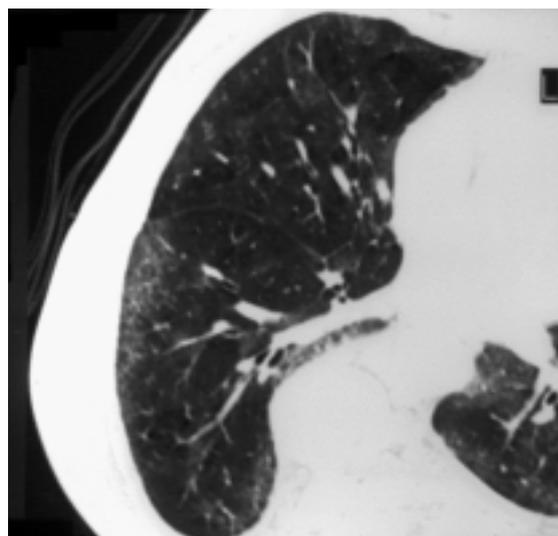


Figura 4 - HRCT polmonare in paziente con SSc: aspetti a “vetro smerigliato” coinvolgenti il lobo medio e parte del lobo inferiore dx.

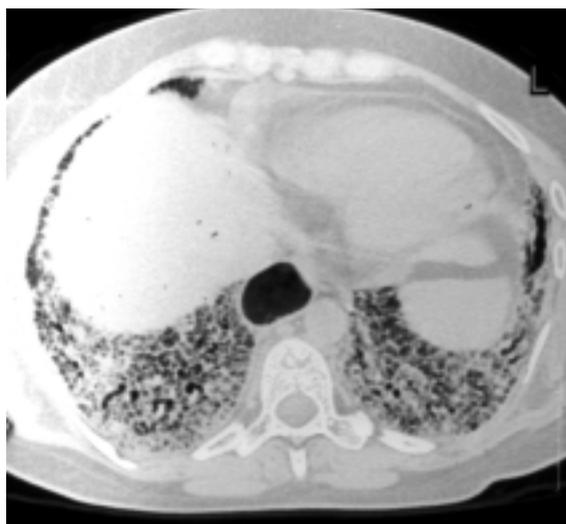


Figura 5 - HRCT polmonare in paziente con SSc: aspetti a "favo d'ape" alle basi polmonari.

prevalentemente localizzate ai segmenti polmonari inferiori e posteriori.

Nella nostra casistica lo score HRCT totale è risultato significativamente più elevato nei pazienti di sesso maschile, a conferma che negli uomini la SSc ha un decorso severo, spesso gravato da impegni viscerali. Abbiamo inoltre rilevato correlazioni significative dello score radiologico con alcune forme cliniche di malattia e specificità autoanticorpali. Infatti gli score HRCT più elevati sono stati osservati nei pazienti con forma cutanea diffusa e con positività dell'anticorpo anti-Scl-70. Il dato è in linea con l'atteggiamento sovente ag-

gressivo di tale subset clinico-biumorale della malattia, suggerendo che in questi pazienti è necessario un monitoraggio clinico e strumentale della funzione respiratoria particolarmente attento.

Nei soggetti affetti dalla forma cutanea limitata di SSc e con positività dell'anticorpo anti-centromero sono stati invece rilevati score HRCT più bassi. Anche questo dato non sorprende, poiché è noto che in questi pazienti l'impegno polmonare è meno frequente e severo. Va peraltro ricordato che la forma più grave di ipertensione polmonare sclerodermia, quella conseguente all'arteriopatia obliterante del piccolo circolo, colpisce più spesso pazienti con forma limitata di SSc.

Nessuna correlazione significativa è stata infine rilevata tra score HRCT totale e durata di malattia, a significare che la progressione del danno polmonare può essere rapida già nei primi anni. È infatti ben dimostrato che anche se non è prevedibile il momento del decorso nel quale può subentrare la fibrosi polmonare, fattori di rischio per una sua comparsa precoce sono la forma diffusa di malattia e la specificità autoanticorpale anti-Scl70. Anche i nostri dati sono in linea con tali osservazioni.

In definitiva il nostro studio conferma che l'utilizzo corretto dell'HRCT e l'applicazione di score validati dovrebbe facilitare il clinico nella diagnosi precoce e nel follow-up della pneumopatia sclerodermica, consentendo anche una accurata valutazione dei risultati ottenuti con i protocolli terapeutici messi in atto per curare questa severa complicanza della SSc.

RIASSUNTO

L'interstiziopatia polmonare è l'impegno viscerale più frequente nella sclerosi sistemica. Per la sua diagnosi precoce e per il suo monitoraggio negli ultimi anni si è affermata la HRCT, che consente una valutazione qualitativa ma anche quantitativa delle lesioni. A questo riguardo sono stati messi a punto vari score, tra i quali molto seguito quello di Warrick. Abbiamo applicato questo score ad un'ampia casistica di pazienti sclerodermici sottoposti a HRCT.

I risultati del nostro studio hanno confermato l'elevata prevalenza dell'interstiziopatia polmonare nella SSc. Le lesioni ancora reversibili, in particolare le opacità a vetro smerigliato, sono risultate frequenti. Lo score HRCT totale è risultato significativamente più elevato nei pazienti di sesso maschile, in quelli con la forma cutanea diffusa di malattia e in quelli con la positività dell'anticorpo specifico anti-Scl70.

Parole chiave: Sclerosi sistemica - fibrosi polmonare - score HRCT.

Key words: Systemic sclerosis - interstitial lung fibrosis - score HRCT.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferri C, Gruppo di studio SIR sulla sclerosi sistemica. Sclerosi sistemica in Italia: studio multicentrico sulle caratteristiche clinico-sierologiche e sulla sopravvivenza. *Reumatismo* 2000; 52 (suppl 2): 154-5.
2. Lee P, Langevitz P, Alderdice CA, Aubrey M, Baer PA, Baron M. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). *Q J Med* 1992; 82: 139-48.
3. Steen VD. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 1-10.

4. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Martini A, Rosada M, Tirri E, et al. Survival study in Italian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(suppl 9): A1106.
5. Von Notthafft A. Neuere Arbeiten und Ansichten über Sklerodermie. *Centralbl Allg Path Anat* 1898; 9: 870-85.
6. Getzowa S. Cystic and compact pulmonary sclerosis in progressive scleroderma. *Arch Path* 1945; 40: 99-106.
7. Murphy JR, Krainin P, Gerson MJ. Scleroderma with pulmonary fibrosis. *JAMA* 1941; 116: 499-507.
8. Wilson RJ, Rodnan GP, Robin ED. An early pulmonary physiologic abnormality in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Am J Med* 1964; 36: 361-9.
9. Silver RM, Miller KS. Lung involvement in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 199-216.
10. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hattron PY. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function test and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993; 188: 499-506.
11. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Polzleitner D, Burgluber OC, Tscholakoff D. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990; 176: 755-9.
12. Hansell DM. High resolution computed tomography in the evolution of fibrosing alveolitis. *Clin Chest Med* 1999; 20: 739-60.
13. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol* 1991; 18: 1520-8.
14. Subcommittee for Progressive Systemic Sclerosis. Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary Criteria for the Classification of Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
15. Giordano M, Valentini G, Migliaresi S, Picillo U, Vatti M. Different antibody patterns and different prognoses in patients with various extent of skin sclerosis. *J Rheumatol* 1986; 13: 911-6.
16. Mayo JR. High Resolution Computed Tomography. Technical aspects. *Radiol Clin North Am* 1991; 29: 1043-9.
17. Itoh H, Murata K, Konishi J, Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T. Diffuse lung disease: pathologic basis for the high resolution computed tomography findings. *J Thoracic Imaging* 1993; 8: 176-88.
18. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34: 403-13.
19. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2437-44.
20. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, Harrison NK, Goldstraw P, Black CM, Du Bois RM. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax* 1992; 47: 738-42.
21. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselein B, Duhamel A. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology* 1993; 189: 693-8.
22. 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.
23. Wells AU, Rubens MB, Du Bois RM, Hansell DM. Serial CT in fibrosing alveolitis: prognostic significance of the initial pattern. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 1159-65.
24. Holzmann H, Jacobi V, Werner RJ, Stahl E. Lung manifestation of progressive systemic scleroderma. Computerized tomographic findings. *Hautarzt* 1994; 45: 471-5.
25. Devenyi K, Czirjak L. High resolution computed tomography for the evaluation of lung involvement in 101 patients with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 633-40.