

# Malattia polmonare reumatoide

**Nicola Dilena**  
**Maddalena Genco**

L'impegno polmonare è una delle manifestazioni extra-articolari più frequenti della malattia reumatica e rappresenta, dopo le infezioni, la seconda causa di morte. Il quadro clinico è caratterizzato da tosse e dispnea. La lesione polmonare più frequente è l'interstiziopatia fibrosante, raramente sintomatica all'inizio e contrassegnata radiologicamente da ispessimento diffuso dell'interstizio, funzionalmente da alto rapporto ventilazione/perfusione e istologicamente da fibrosi discreta del connettivo settale e peribronchiolare. Questa associazione tra le due patologie ha cominciato a suscitare interesse verso la seconda metà degli anni Quaranta, quando Philip Ellman e R. E. Ball, nel 1948, la definirono: "a curious chronic fibrosing broncho-pneumonic lesion"<sup>1</sup>. Qualche anno più tardi, nel 1954, Ellman<sup>2</sup> sottolineò che le manifestazioni polmonari nelle patologie del connettivo iniziavano ad avere un'incidenza rilevante.

Nel 1961 Leon Cudkowicz<sup>3</sup>, asserendo che "pleuropulmonary disease possibly related to rheumatoid arthritis", iniziò a moni-

torare tale fenomeno somministrando test di funzionalità polmonare e biopsie nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR). Cudkowicz sosteneva una possibile relazione tra i cambiamenti polmonari e quelli articolari, al di là di un'associazione casuale, e li relazionò in base a tre tipi di malattia dei polmoni o della pleura nei pazienti con artrite reumatoide:

- 1) *rheumatoid nodules*, cioè noduli polmonari aventi una struttura istologica simile a quella dei noduli sottocutanei dell'artrite reumatoide;
- 2) versamenti pleurici, a volte associati a noduli o a placche pleuriche;
- 3) mutamento infiammatorio cronico diffuso nella parte periferica dei polmoni con limitazione dello scambio gassoso ed evoluzione in fibrosi.

Più recentemente, nel 2017, Francisco Paulin<sup>4</sup> ha sostenuto che i meccanismi coinvolti nella malattia polmonare potessero essere diversi da quelli implicati nel coinvolgimento articolare; infatti, in una porzione significativa di casi, la malattia polmonare interstiziale (ILD) non migliorava o persino peggiorava con l'applicazione di terapie standard usate con successo per trattare la componente articolare.

U.O. di Pneumologia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Cassano delle Murge (BA)  
nicola.dilena@icsmaugeri.it

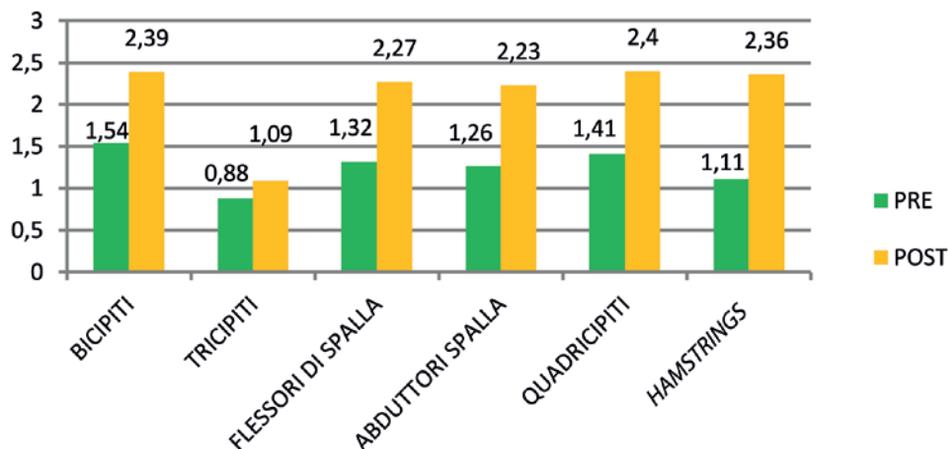
Inoltre, mancavano strategie validate per identificare fenotipi diversi e valutare l'attività della malattia polmonare interstiziale da artrite reumatoide. Tuttavia, l'utilizzo di tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) associata alla ricerca dei titoli di anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato potevano aiutare a guidare le decisioni nella pratica clinica.

Sebbene, al giorno d'oggi, si disponga di diverse opzioni di trattamento per l'AR e l'adozione di approcci di trattamento *treat-to-target*<sup>5</sup> abbiano ridotto la gravità delle diverse manifestazioni non articolari della AR, non sembra che tale benefici si riscontrino per tutte le comorbidità a essa afferenti. Un certo numero di comorbidità

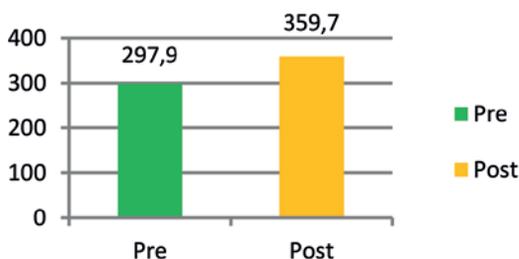
molto frequenti e di forte impatto, come l'aterosclerosi accelerata, la malattia polmonare interstiziale e la sarcopenia, possono presentarsi clinicamente negli anni precedenti la manifestazione articolare e sinoviale della AR. È di fondamentale importanza, quindi, la valutazione pre-clinica della AR per la prevenzione delle suddette comorbidità le quali reagiscono scarsamente al trattamento dopo la slatentizzazione della AR.

Per quanto riguarda il danno polmonare, la riabilitazione polmonare (PR) risulta essere una eccellente strategia che non solo supporta, ma conferisce anche notevole benefici a questi pazienti. Infatti, studi recenti<sup>6</sup> dimostrano che l'utilizzo di programmi

#### Incremento della forza muscolare pre e post-PR



#### Incremento del 6 MWT pre e post-PR



**Figura 1.** Complessivamente, sono stati osservati benefici statisticamente significativi durante il test del cammino dei 6 minuti (6MWT), forza muscolare, dispnea e qualità della vita in 8 settimane di PR. La media del 6 MWT era di 297,9 metri prima del PR, mentre dopo è arrivato a 359,7 metri al completamento delle 8 settimane di PR (mod. da Devani P, et al.<sup>6</sup>)

di PR, scientificamente approvati, riescono a ottenere miglioramenti sia sulla forza muscolare sia sulla dispnea (Figura 1).

È importante sottolineare, inoltre, che i pazienti con malattia polmonare hanno un'esperienza di vita invalidata da diversi fattori quali:

- ▶ tempi lunghi per la diagnosi completa;
- ▶ elevato carico di sintomi;
- ▶ informazioni inadeguate sulla patologia;
- ▶ ansia per il futuro.

A tal fine, la PR deve prevedere un approccio completo che includa una terapia educativa e di *counseling*<sup>7</sup>. Le American Thoracic Society / European Respiratory Society (ATS/ERS), infatti, definiscono la PR come un intervento completo:

- ▶ basato su una valutazione approfondita del paziente e personalizzato;
- ▶ inclusivo di una esauriente informazione, educazione e cambiamento nello stile di vita;
- ▶ progettato per migliorare la condizione fisica e psicologica di persone con malattie respiratorie croniche;
- ▶ atto a promuovere il miglioramento della salute a lungo termine.

Tuttavia, i meccanismi fisiopatologici alla base della ILD associata all'AR rimangono scarsamente comprensibili e la gestione della malattia è difficile in assenza di trattamenti efficaci e linee guida internazionali. La recente identificazione di varianti genetiche e mutazioni simili a quelle osservate nella fibrosi polmonare idiopatica (IPF), una malattia che colpisce esclusivamente il polmone, fornisce nuove informazioni sulla comprensione dell'ILD associata a AR. Inoltre, nuovi farmaci antifibrotici, approvati per il trattamento dell'IPF, tra cui pirfenidone e nintedanib, potrebbero anche

dimostrarsi efficaci per la ILD associata a AR. Nuovi studi a conferma di questa ipotesi sono attualmente in corso<sup>8</sup>.

## Bibliografia

- 1) ELLMAN P, BALL RE. *Rheumatoid arthritis with joint and pulmonary manifestations*. Br Med J 1948;2:816-20.
- 2) ELLMAN P, CUDKOWICZ L. *Pulmonary manifestations in the diffuse collagen diseases*. Thorax 1954;9:46-57.
- 3) CUDKOWICZ L, MADOFF IM, ABELMANN WH. *Rheumatoid lung disease. A case report which includes respiratory function studies and a lung biopsy*. Br J Dis Chest 1961;55:35-40.
- 4) PAULIN F, BABINI A, MAMANI M, ET AL. *Practical approach to the evaluation and management of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease based on its proven and hypothetical mechanisms*. Rev Inves Clin 2017;69:235-42.
- 5) GILES JT. *Extra-articular manifestations and comorbidity in rheumatoid arthritis: potential impact of pre-rheumatoid arthritis prevention*. Clin Ther 2019; 41:1246-55.
- 6) DEVANI P, PINTO N, JAIN P, ET AL. *Effect of Pulmonary Rehabilitation (PR) programme in patients with Interstitial Lung Disease (ILD) – Indian scenario*. J Assoc Physicians India 2019;67:28-33.
- 7) HOLLAND AE, WATSON A, GLASPOLE I. *Comprehensive pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease: a consensus approach to identify core education topics*. Patient Educ Couns 2019;102:1125-30.
- 8) VALERIO F, DACCORD C, LETOVANEC I, ET AL. *Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: new genetic data and therapeutic perspectives*. Rev Med Suisse 2019;15:536-41.