



## Una donna di 24 anni con infiltrati polmonari bilaterali, versamento pericardico e versamento pleurico bilaterale\*

Chandra K. Katikireddy, MD; Ganesh Krishna, MD; Gerald Berry, MD;  
John Faul, MD; Ware Kushner, MD

(CHEST Edizione Italiana 2006; 1:74-78)

Una donna di 24 anni, non fumatrice, si presenta con una storia di dispnea all'esercizio e tosse secca da circa tre settimane. In anamnesi è presente riscontro di artrite reumatoide (AR). Per questa malattia ha assunto esclusivamente, seppure occasionalmente, ibuprofene e, negli ultimi due anni, non ha sofferto di alcuna riacutizzazione dei sintomi articolari. Nega febbre ed altri sintomi correlati alla malattia reumatoide. Nulla di rilevante, infine, all'anamnesi familiare, sociale e lavorativa.

### Esame obiettivo

La paziente si presenta in discrete condizioni generali, con segni clinici vitali nella norma. La saturazione ossiemoglobinica in aria ambiente è pari al 96%. All'auscultazione polmonare sono presenti fini rantoli crepitanti inspiratori nelle zone medie e basali bilateralmente. I toni cardiaci appaiono distanti, in assenza di soffi. L'apparato muscoloscheletrico presenta deformità fisse a carico delle piccole articolazioni delle mani e dei piedi bilateralmente. Assenza di cianosi, ippocratismo digitale o edema.

\*Da Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dott. Katikireddy e Faul), Stanford University Hospital; Division of Pulmonary Medicine (Dott. Krishna e Kushner), VA Palo Alto Health Care System; e Division of Pathology (Dott. Berry), Stanford University Hospital, Palo Alto, CA.

Questo lavoro è stato eseguito da Stanford University Hospital. Manoscritto ricevuto il 20 maggio 2005; revisione accettata il 14 giugno 2005.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Ware Kushner, MD, Division of Pulmonary Medicine, 3801 Miranda Ave, Palo Alto, CA 94304-1290; e-mail: [kushner@leland.stanford.edu](mailto:kushner@leland.stanford.edu)

(CHEST 2006; 128:4013-4017)

### Esami radiografici e di laboratorio

La conta leucocitaria è pari a 13.600 cell/mm<sup>3</sup>, con il 65% di neutrofili, il 13% di linfociti, il 10% di monociti e il 5% di eosinofili. Il dosaggio dell'emoglobina è pari a 8,6 mg/dL, con un volume corpuscolare medio di 85. La VES è 60 mm/h. Gli altri esami ematochimici, di funzionalità renale ed epatica, nonché gli esami nelle urine sono nella norma. Negativo il fattore reumatoide, gli anticorpi antinucleo e gli anticorpi citoplasmatici antineutrofili. Negativi anche gli esami sierologici verso i principali agenti infettivi.

La radiografia del torace (Figura 1) mostra uno allargamento della silhouette cardiaca e la presenza di opacità parenchimali bilaterali, più marcate a destra. La TC del torace (Figura 2) mostra grossolani infiltrati alveolari bilaterali, modesto versamento pleurico bilaterale ed un moderato versamento pericardico. L'esame ecocardiografico bidimensionale conferma la presenza di versamento pericardico, esclu-



FIGURA 1. Radiografia del torace eseguita al letto della paziente che evidenzia allargamento dell'ombra cardiaca e la presenza di grossolane opacità polmonari bilaterali, più evidenti a destra.



FIGURA 2. TC del torace dalla quale è evidente il versamento pleurico ed i grossolani infiltrati alveolari bilaterali.

dendo il tamponamento. La broncoscopia effettuata con lavaggio broncoalveolare dà esito negativo, dal punto di vista sia microbiologico sia citologico.

La paziente viene quindi sottoposta a biopsia polmonare “a cielo aperto” con biopsia pericardica (Figura 3). Come mostrato in questa figura (*Riquadro A*), a basso ingrandimento, la biopsia mette in evidenza una polmonite organizzativa con incremento della componente cellulare a livello interstiziale. I lumi dei dotti alveolari e bronchiolari appaiono zaffati da aggregati polipoidi fibromixoidi che ostruiscono e delineano le vie aeree. L'interstizio alveolare adiacente è sede di infiltrazione infiammatoria costi-

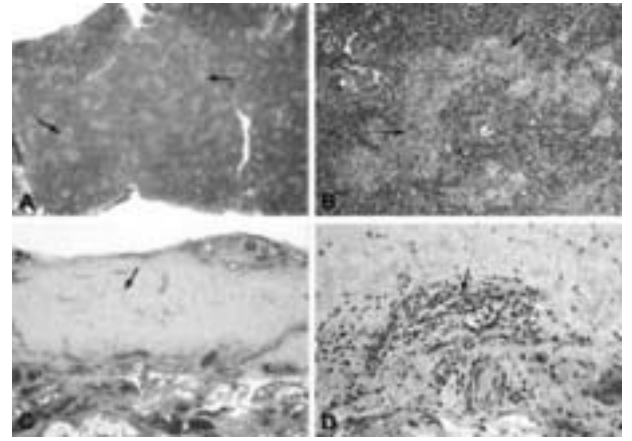


FIGURA 3. A: basso ingrandimento della biopsia polmonare, è visibile (freccie) la polmonite organizzativa; B: Aggregati polipoidi fibromixoidi che zaffano i dotti alveolari e le vie aeree; C: Pericardite fibrosa (freccia); D: Foci di cellule di flogosi cronica (freccia).

tuita da cellule mononucleate (*Riquadro B*). Il pericardio parietale è ispessito da una reazione tissutale connettivale di collagene maturo, indicativa della pericardite fibrosa (*Riquadro C*). Infine, sono presenti foci di infiammazione cronica (*Riquadro D*).

*Qual è la vostra diagnosi in questa paziente con grossolani infiltrati polmonari alveolari bilaterali e versamento pleuropericardico?*

*Qual è la vostra terapia?*

*Risposta: Polmonite organizzativa con pericardite fibrosa e versamento pleuropericardico secondario ad artrite reumatoide. Gli steroidi per via sistemica sono il trattamento di scelta.*

## DISCUSSIONE

Abbiamo descritto un caso di artrite reumatoide con lesioni articolari in fase di quiescenza in una paziente con polmonite organizzativa, pericardite e versamento pleurico bilaterale. L'AR è associata con un ampio spettro di affezioni polmonari, che coinvolgono la pleura, il parenchima, l'interstizio, le vie aeree e la componente vascolare (Tabella 1). Le manifestazioni polmonari solitamente si osservano nei pazienti con più lunga storia di AR, e solo raramente possono precedere le localizzazioni articolari.

### *Polmonite organizzativa/Bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa associata ad AR*

“La polmonite organizzativa” è una malattia rara ma ben definita caratterizzata da un processo organizzativo a carico degli alveoli e dei dotti alveolari, con o senza organizzazione al livello dei bronchioli. Davison nel 1983 ha descritto questa entità con il nome di *polmonite organizzativa criptogenetica*. Epler nel 1985 ha descritto la stessa entità con il termine di uso più comune di *bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa* (BOOP). Il termine più

generico di polmonite organizzativa criptogenetica (primitiva) o secondaria a cause come l'AR viene preferito al termine BOOP, allo scopo di evitare confusione con i disturbi delle vie aeree, come la bronchiolite costrittiva. La causa della polmonite organizzativa primitiva è sconosciuta (idiopatica), mentre per le forme secondarie devono essere considerate reazioni a farmaci, infezioni o disturbi del tessuto connettivo (Tabella 2).

Il quadro clinico di presentazione non è specifico ed include dispnea, tosse non produttiva, febbre, faringodinia, senso di malessere generale e rantoli crepitanti all'auscultazione toracica. In circa un terzo dei casi, i prodromi possono essere rappresentati da una sindrome febbrile simil-influenzale. La durata dei sintomi è generalmente inferiore ai tre mesi.

Il quadro radiologico, così come mostrato dalla radiografia del torace e dalla TC del torace, mostra la presenza di grossolani infiltrati alveolari, solitamente bilaterali, con predilezione per i lobi inferiori e le zone periferiche. I test di funzionalità respiratoria evidenziano un pattern disventilatorio di tipo restrittivo, con una riduzione della capacità di diffusione alveolo-capillare.

Non esistono esami di laboratorio specifici per la polmonite organizzativa. In circa il 30% dei pazienti è presente un moderato aumento della VES (> 60 mm/h) e la positività della proteina C-reattiva. A volte è presente leucocitosi neutrofila.

La conta cellulare differenziale nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) presenta un caratteristico “pattern misto”. Vi è un moderato incremento del numero dei linfociti (circa del 25-45%) con riduzione del rapporto CD4/CD8 (< 0,9), così come un aumento dei neutrofili (circa del 10%) e degli eosi-

**Tabella 1—Alterazioni polmonari associate ad AR\***

Patologia della pleura
Pleurite/Versamento pleurico
Pneumotorace
Empiema
Fistola broncopleurica
Noduli reumatoidi
Noduli necrobiotici
Sindrome di Caplan
Interstiziopatia
Polmonite usuale interstiziale (UIP)
Polmonite interstiziale non specifica (NSIP)
Polmonite organizzativa
Coinvolgimento delle vie aeree
Bronchiolite obliterante
Bronchiectasie
Vasculite polmonare
Ipertensione polmonare primitiva o secondaria
Tossicità polmonare da farmaci
Methotrexate
Sali d'oro
D-Penicillamina
Miscellanea
Infezioni
Malattia fibrobollosa
Amiloidosi

**Tabella 2—Eziologia della polmonite organizzativa\***

Idiopatica
Infettiva
Malattia autoimmune/Connettivite
Artrite reumatoide
Lupus eritematoso sistemico
Sindrome di Sjogren
Dermatopolimiosite
Polimialgia reumatica
Sindrome di Bechet
Ipotiroidismo
Spondilite anchilosante
Mielodisplasia
Trapianto di midollo osseo, di cuore-polmone
Post-radioterapia
Indotta da farmaci
Amiodarone
Bleomicina
Cocaina
Doxorubicina

nofili (circa del 5%). Possono anche essere riscontrate mastcellule e macrofagi dal citoplasma schiumoso (> 20%). Il BAL può essere utile per escludere alcune cause secondarie di polmonite organizzativa, particolarmente di natura infettiva.

La caratteristica istopatologica patognomonica della polmonite organizzativa è costituita dalla presenza di conglomerati uniformi di tessuto di granulazione ed edema fibroso, in grado di ostruire i dotti alveolari, gli alveoli ed i bronchioli. Queste "invasioni" si estendono da un alveolo ad un altro attraverso di porocanalicoli di Kohn, con un caratteristico aspetto "a farfalla". Questa infiltrazione è costituita essenzialmente da collagene ed elastina frammita a cellule infiammatorie. L'infiltrazione bronchioalveolare può essere di vari gradi, ma l'architettura polmonare sottostante è generalmente conservata, dal momento che la fibrosi è estremamente rara.

La diagnosi si basa sui caratteristici rilievi clinici e radiologici, nonché sul riscontro delle alterazioni anatomo-patologiche così come descritte. Il "gold standard" per la diagnosi di polmonite organizzativa è la biopsia polmonare chirurgica. Infatti, è molto raro che una biopsia transbronchiale fornisca adeguato tessuto per la diagnosi. Recentemente, la toroscopia chirurgica video-assistita (VATS) è diventata la metodica preferita, sia nel caso di polmonite organizzativa criptogenetica che per le altre interstizio-patologie polmonari. Si tratta, infatti, di una metodica molto diffusa, in quanto ritenuta dagli operatori più sicura (ridotto tasso di complicanze, ridotta degenza ospedaliera e ridotte sequele post-operatorie) rispetto alla biopsia "a cielo aperto". Tuttavia, l'unico studio randomizzato che ha confrontato la VATS con la biopsia "a cielo aperto" non ha mostrato differenze in termini di complicanze o di efficacia diagnostica. La biopsia polmonare "a cielo aperto" potrebbe presentare margini di sicurezza maggiori rispetto alla VATS nei pazienti con ipossia grave, malattia pleurica cronica, ipertensione polmonare o disturbi della coagulazione.

Una volta stabilita la diagnosi di polmonite organizzativa è necessario stabilirne l'eziologia. Come solitamente accade per tutti le malattie a causa sconosciuta, la diagnosi di polmonite organizzativa criptogenetica è di esclusione. Solo quando l'anamnesi ed i rilievi di laboratorio avranno escluso l'eziologia infettiva, da farmaci, da radiazioni o da disturbi del tessuto connettivo (Tabella 2), la polmonite organizzativa potrà essere definita criptogenetica.

La polmonite organizzativa secondaria ad infezioni andrebbe considerata nel contesto di una polmonite infettiva a lenta risoluzione; di solito, si tratta di infezioni batteriche, ma possono essere chiamati in causa agenti infettanti di tipo virale, fungino e parassitario. I casi secondari a reazione da farmaci po-

tranno essere presi in considerazione laddove alla sospensione del farmaco corrisponda la risoluzione del quadro patologico. La polmonite organizzativa secondaria a radiazioni viene solitamente a verificarsi a distanza dal territorio sede della irradiazione (nel qual caso si parla di polmonite da radiazioni o polmonite attinica). La contemporanea presenza di manifestazioni extra-polmonari e/o versamento pleurico dovrebbe far sospettare una polmonite organizzativa secondaria a malattie del tessuto connettivo o malattie infiammatorie sistemiche.

I farmaci corticosteroidi per via sistemica rappresentano il trattamento standard per la polmonite organizzativa. A causa della rarità di questa condizione patologica, il dosaggio ideale e la durata del trattamento non sono noti. Autori differenti suggeriscono dosaggi iniziali variabili di prednisone, da 0,75 a 1,5 mg/Kg/die, con una lenta e graduale riduzione nell'arco di settimane o mesi. La durata totale del trattamento non è mai inferiore ai 6 mesi e non si protrae mai oltre i dodici mesi. In caso di dosaggio totale giornaliero < 20 mg, si può assistere a frequenti recidive. Nel caso di recidive in pazienti trattati con dosaggi ≥ 20 mg/die, potrebbe essere posto il sospetto di una diagnosi alternativa.

Miglioramenti clinici possono essere osservati entro le prime 48 ore dall'inizio del trattamento, e la radiografia del torace mostra una completa risoluzione entro poche settimane. La prognosi è solitamente eccellente e le recidive sono descritte più comunemente nelle forme secondarie.

### *Interessamento pleurico nell'AR*

Il coinvolgimento pleurico è la più comune manifestazione polmonare in corso di AR. La sua incidenza è riportata tra il 38 e il 73%, mentre il versamento pleurico si verifica in circa il 5% di tutti i pazienti affetti da AR.

Può trattarsi di un coinvolgimento silente, oppure clinicamente manifesto sotto forma di pleurite o versamento pleurico. Altri tipi più rari di coinvolgimento pleurico includono l'empiema, la necrosi e l'ascessualizzazione di noduli reumatoidi che causano versamento, fistola bronco-pleurica, fino al piopneumotorace.

Il versamento pleurico solitamente è di dimensioni modeste, e il più delle volte bilaterale, e talvolta associato a pericardite reumatica. Il liquido pleurico si presenta come essudato sterile, con un basso livello di glucosio (< 20 mg/dL), pH di circa 7, basso livello di complemento ed elevato dosaggio della LDH (> 1.000 U/L).

Il versamento pleurico reumatoide solitamente non richiede trattamento specifico, dal momento che si risolve spontaneamente. Tuttavia, sono de-

scritti casi in cui esso recidiva o cronicizza. Si registrano casi aneddotici di versamento pleurico risolto a seguito di trattamento corticosteroidico o con altri agenti immunosoppressivi.

#### *Versamento pericardico/pericardite nell'AR*

La presenza di pericardite clinicamente significativa o versamento pericardico è rara, ma studi ecocardiografici e diverse serie autoptiche hanno dimostrato un'elevata prevalenza di malattia pericardica (con o senza versamento) fin nel 50% dei pazienti affetti da AR. La predominanza di sintomi articolari solitamente nasconde i sintomi pericardici, il che spiega la discrepanza tra la frequenza dei sintomi clinici pericardici ed i rilievi ecocardiografici o autoptici. Il versamento pericardico reumatoide è solitamente di tipo essudativo.

L'interessamento pericardico è più frequente in corso di riacutizzazioni di AR. Seppur raramente, il coinvolgimento del pericardio può condurre ad una malattia cronica come la pericardite costrittiva o il tamponamento cardiaco, rendendo necessario il ricorso all'intervento chirurgico.

#### *Decorso clinico*

La nostra paziente cominciò un trattamento per via orale con prednisone, al dosaggio di 1 mg/Kg/die e, in due settimane, ottenne un miglioramento clinico significativo con risoluzione radiografica degli infiltrati polmonari. Il prednisone venne gradualmente ridotto fino a 20 mg/die nel corso di 8 settimane, in assenza di segni di recidiva, per essere definitivamente sospeso dopo tre mesi. Alla visita di controllo effettuata dopo altri tre mesi la paziente si presentò asintomatica.

#### SPUNTI CLINICI

*1. Le riacutizzazioni di AR possono essere caratterizzate da coinvolgimento multiorgano, in assenza di peggioramento dei sintomi articolari.*

*2. La presenza di grossolani infiltrati alveolari bilaterali alla radiografia del torace in un paziente con AR suggerisce la diagnosi di polmonite organizzativa.*

*3. Dal momento che le manifestazioni cardiopolmonari possono, seppure raramente, precedere le localizzazioni articolari, la presenza di versamento pleuro-pericardico ed infiltrati polmonari bilaterali dovrebbe far sospettare la diagnosi di AR oppure di un'altra malattia a carico del tessuto connettivo.*

*4. La polmonite organizzativa secondaria ad AR è tipicamente caratterizzata da una buona risposta ai corticosteroidi.*

#### LETTURE SUGGERITE

- Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24:242-254
- Bartter T, Irwin RS, Nosh G, et al. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with peripheral infiltrates on chest roentgenogram. *Arch Intern Med* 1989; 149:273-279
- Cordier JF. Organizing pneumonia. *Thorax* 2000; 55:318-328
- Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Clin Chest Med* 2004; 25:727-738
- Dedhia HV, DiBartolomeo A. Rheumatoid arthritis. *Crit Care Clin* 2002; 18:841-852
- Epler G. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition and clinical features. *Chest* 1992; 102(suppl):2S-6S
- Ippolito JA, Palmer L, Spector S, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23:70-78
- John JT Jr, Hough A, Sergeant JS. Pericardial disease in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1979; 66:385-390
- Joseph J, Sahn SA. Connective tissue diseases and the pleura. *Chest* 1993; 104:262-270
- Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, et al. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127:1600-1605
- Riley DJ. Risk of surgical lung biopsy in idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2005; 127:1485-1486
- Shiel WC, Prete PE. Pleuropulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 13:235-243
- Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 1998; 19:667
- Van Thiel RJ, Van der Burg S, Groote AD, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1991; 4:905-911