

Ti ricordiamo che questo materiale  
è di proprietà dell'Autore.  
Come partecipante al  
**XXVIII CONGRESSO NAZIONALE SIMRI**  
questo materiale ti è fornito da SIMRI  
per esclusivo uso personale concesso  
dall'Autore

# Malattie polmonari rare: Il polmone «reumatologico»

Maria Francesca Patria  
Pediatria Pneumoinfettivologia  
Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale  
Maggiore Policlinico Milano



**XXVIII CONGRESSO  
NAZIONALE SIMRI**  
*Il respiro: scienza e terapia per la salute del bambino*

*Programma*



**Torino, 10-12 ottobre 2024**

# Coinvolgimento respiratorio nelle malattie reumatologiche

## CONNETTIVOPATIE

LES

Dermatomiosite

Sclerodermia

Connettivite mista

Sjögren



Infezioni  
Genetica  
Microambiente

## PATOLOGIE AUTOINFIAMMATORIE

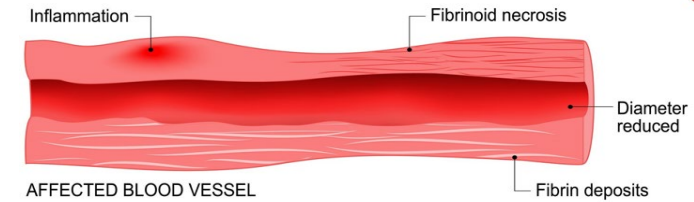
Artrite idiopatica giovanile sistemica

## VASCULITI

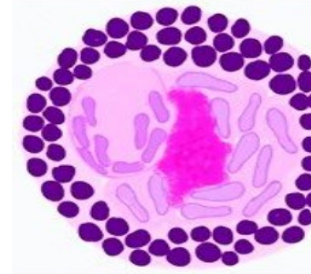
Granulomatosi con poliangioite (GPA)

Granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA)

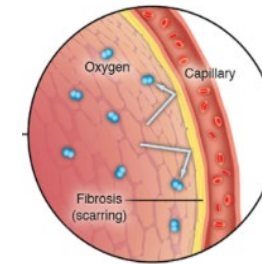
Capillarite polmonare idiopatica



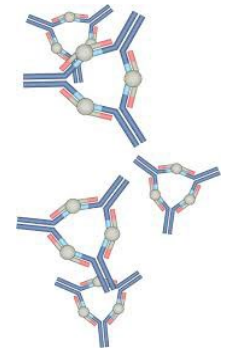
vasculiti



Reazione  
granulomatosa



Infiammazione  
interstiziale



immunocomplessi

## Interstizio polmonare

Pleura

Parete toracica

Vasi

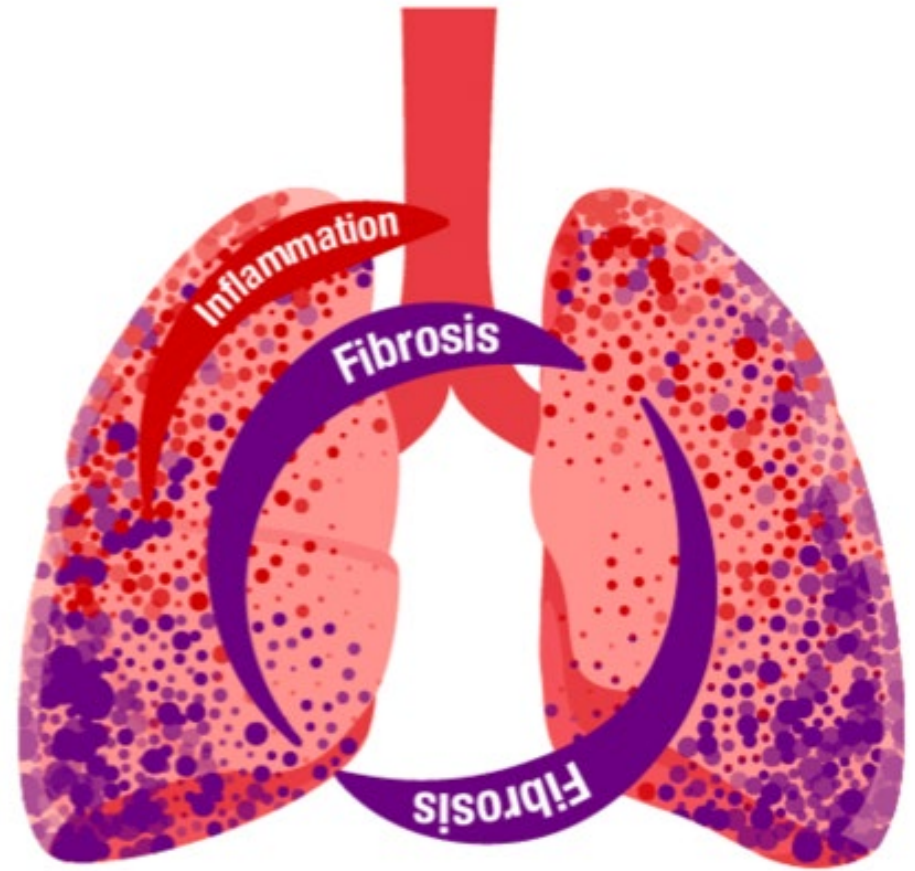
Vie aeree



# Polmone e connettivo: eterogeneità nella prevalenza, nelle strutture coinvolte e nella gravità dei sintomi

	Parenchima	Vie aeree	Pleura	Ipertensione polmonare	Emorragia alveolare
LES	++ Polmonite infettiva/lupica	+	+++	+	+
Dermatomiosite	+++ chILD	-	-	+	-
Sclerodermia	+++ chILD/gabbia toracica	-	-	+++	-
Artrite reumatoide	++ chILD	++	++	+	-
GPA (Wegener)	+++ Noduli/cavità	+++	-	+	+++
EGPA (Churg-Strauss)	+	+++	+	-	+

# Il Polmone «fibroso» (LES, Sclerodermia, Dermatomiosite, AIG)



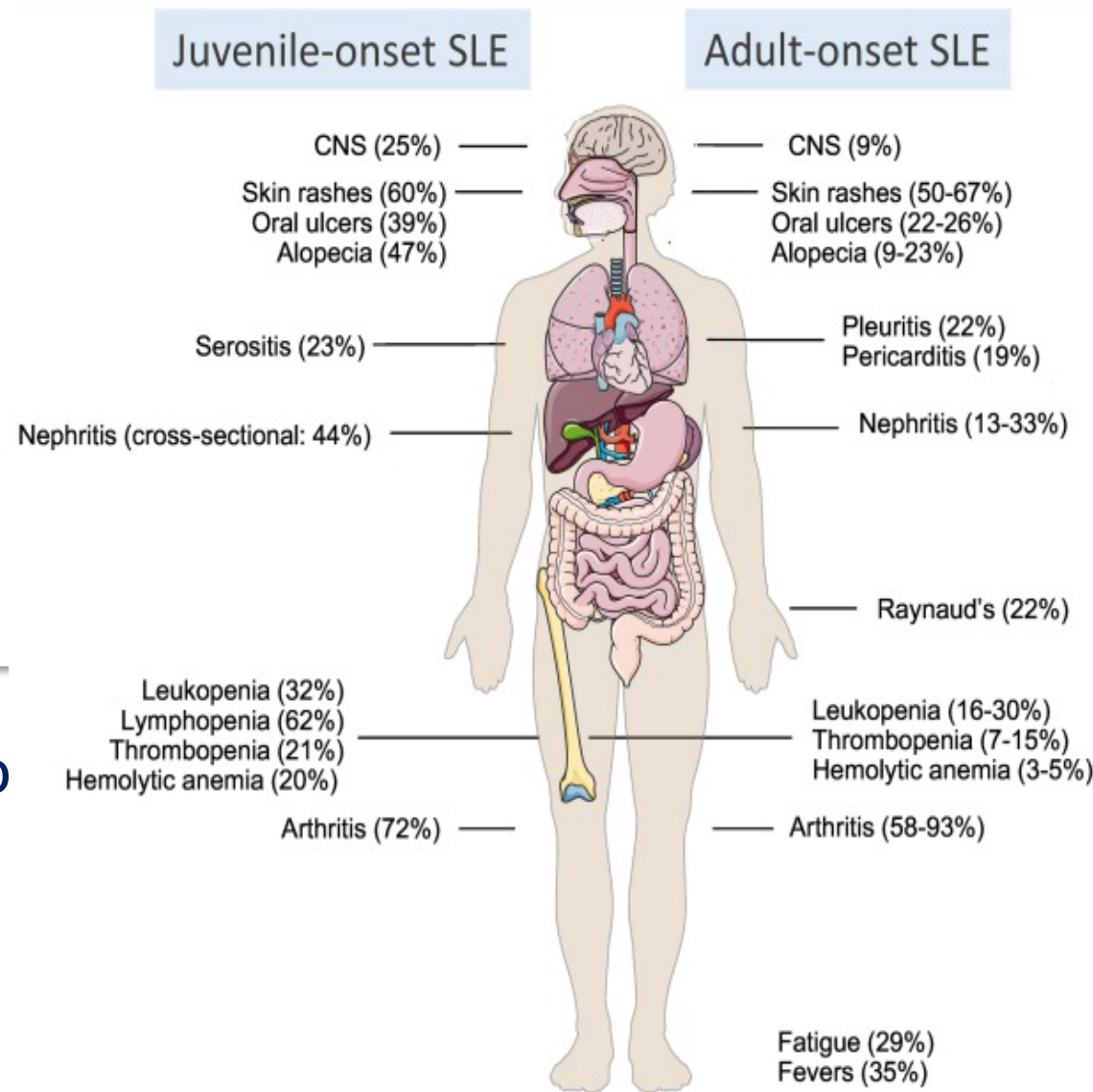
# LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

Malattia sistemica che coinvolge cute, articolazioni, rene, polmone, SNC, sierose, sistema ematopoietico

Prevalenza: 3.3-24/100.000 bambini

Presenza di autoanticorpi [ANA, Ab anti-dsDNA ENA (anti-SM, anti-RNP, anti-SSA/SSA, anti-Scl-70), Ab anti antifosfolipidi].

Clinica e prognosi variabili in base a età e sesso (F>M). Il LES giovanile rappresenta fino al 20% dei casi di LES e ha un decorso più aggressivo



# Nel LES il coinvolgimento polmonare è comune

In età pediatrica il coinvolgimento respiratorio arriva fino al 40% entro un anno dalla diagnosi e fino all' 80% dei casi durante il decorso della malattia

Ci sono manifestazioni acute e croniche

Complication	Prevalence (%)	Symptoms and signs	Investigations	Treatment	Prognosis
<b>Acute</b>					
Pleuritis	50–80	Dyspnoea, pleuritic pain, orthopnoea, pleural rub	CXR: may have pleural effusion	NSAIDs if mild, corticosteroids if severe	Good
Acute lupus pneumonitis	<10	Dyspnoea, cough, fever, pleuritic pain, haemoptysis, hypoxia	CXR: patchy acinar infiltrates at bases	Corticosteroids, plasmaphoresis	Mortality >50%
Alveolar haemorrhage	<2	Dyspnoea, cough, pleuritic pain, hypoxia	CXR: patchy acinar infiltrates at bases, fall in haemoglobin	Methylprednisolone, then corticosteroids Cyclophosphamide, plasmaphoresis	Mortality >50%
Thromboembolic disease	Unknown	Dyspnoea, pleuritic pain, fever, pleural rub	CXR: may have pleural effusion	Anticoagulant	Variable. Can lead to pulmonary hypertension
Infective pneumonia	Up to 90	Dyspnoea, fever, chest pain, cough	CXR: consolidation bronchoalveolar lavage may define organism	Antimicrobials	Variable
<b>Chronic</b>					
Pulmonary hypertension	5–14	Dyspnoea, chest pain, signs of right heart failure	ECHO: pericardial effusion. ↑ Right ventricular pressures ↓DLCO, stable FVC	Pulmonary vasodilators Consider anticoagulation	Mortality up to 50%
Chronic interstitial lung disease	3	Exertional dyspnoea, chronic cough, pleuritic pain	↓DLCO, ↓FVC CXR/HRCT: ↓lung volume interstitial infiltrates, ground glass, honeycombing	Corticosteroids	Variable. Can be slowly progressive
Shrinking lung syndrome	<1	Progressive dyspnoea, pleuritic pain, tachypnoea	CXR: ↓ lung volume, raised hemi diaphragm, basal atelectasis. ↓DLCO, ↓FVC	Immunosuppressive therapy	Good

## LES e pleura

Pleura coinvolta 50-80% dei casi in età pediatrica, nell'ambito di polisierosite.

Interessamento monolaterale o bilaterale

Eziopatogenesi da immunocomplessi (in toracoscopia noduli da accumuli di Ig)

Liquido pleurico sterile, di tipo essudatizio, riccamente cellularizzato. Presenza ad alto titolo di ANA (>1/160).

→ Ricorrenza, più di una sierosa coinvolta, citopenia (leucopenia), indici di flogosi alti, complemento basso, autoanticorpi positivi.  
Ottima risposta allo steroide



Pre-  
terapia



Post-  
terapia

# LES e polmonite

Spesso (fino a 90% dei casi) di natura infettiva (→farmaci immunosoppressori)

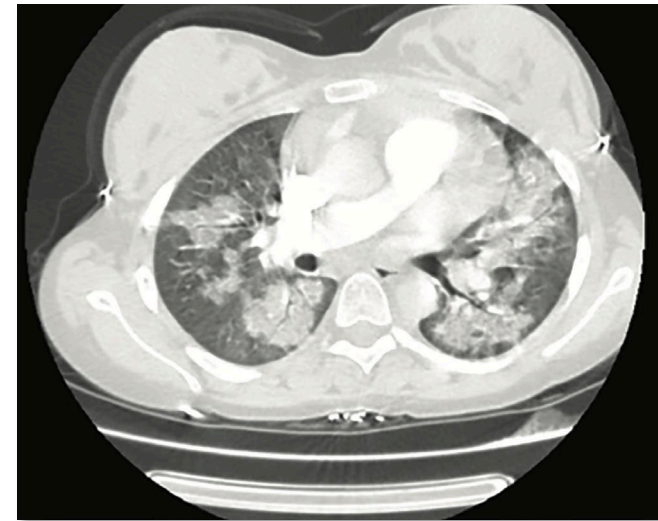


Rara (<10%) in età pediatrica è la polmonite interstiziale (lupica), ad andamento rapido e fibrosante, con le caratteristiche di NSIP

→ Non risposta al trattamento antibiotico empirico, presenza di sintomi extrapolmonari, leucopenia, Ab anti-DNA, anti-SSA spesso ad alto titolo

Spirometria: sindrome restrittiva, DLCO bassa

Complicanze acute



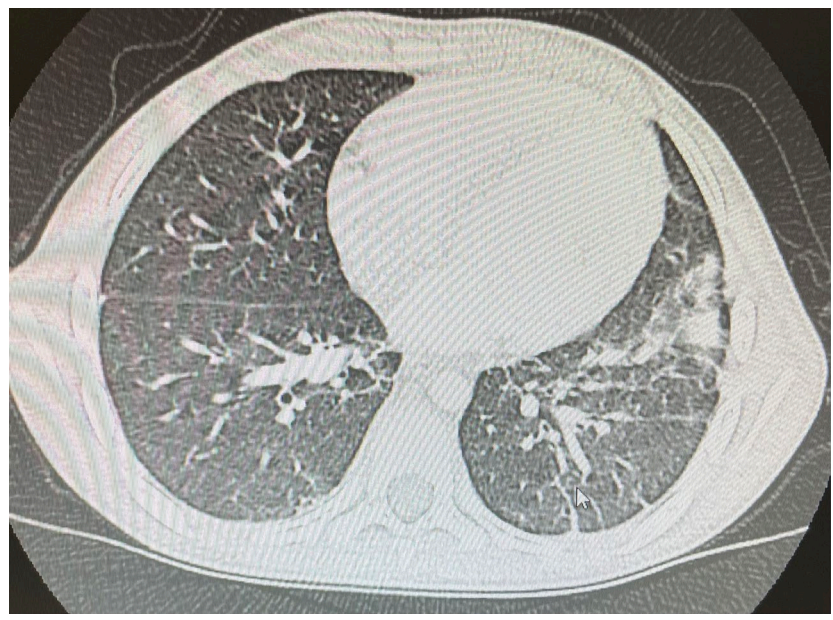
Polmonite con ANF positivo per influenza A in paziente di 19 anni con LES in terapia steroidea



Infiltrazione interstiziale con note di lieve fibrosi

Vece TJ *et al* *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2010

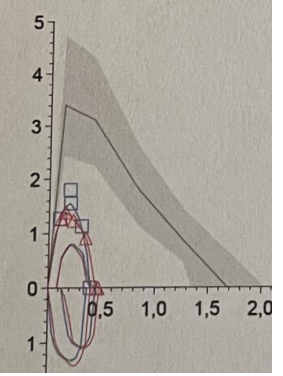
# LES e polmonite lupica



7 anni, rash, dispnea, adenopatia laterocervicale; VES 93, Hb: 8.7: ANA: 1:1280, Ab anti dsDNA pos, LAC positivo.  
BAL: componente linfocitaria prevalente, non infezioni  
Biopsia: interstiziopatia linfomonocitaria, con lieve fibrosi

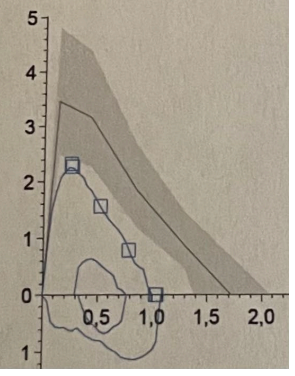
Terapia: glucocorticoidi (boli) + ciclofosfamide ev  
→ Steroide per os (a scalare) + idrossiclorichina

	Teor	Pre	%(Pre/Teor)	Post
VC MAX	1.69	0.41	24	0.47
FVC	1.69	0.39	23	0.47
FEV 1	1.49			0.47
FEV 1 % VC MAX	88.83			100.00
FEV 1 % FVC	88.83			100.00
PEF	3.40	1.80	53	1.38
MEF 75	3.17	1.26	40	1.26
MEF 50	1.81	1.54	85	1.23
MEF 25	0.88	1.13	129	0.91
MMEF 75/25	1.81	1.38	76	1.17
T retroestrap. ex		0.12		0.10
V retroestrapol....		0.05		0.03
Data livello		07.06.21		07.06.21
Ora livello		09:33		10:05



Misurazione DLCO non possibile

	Teor	Pre	%(Pre/Teor)	ZScore Pre
VC MAX	1.72	1.04	60	-3.31
FVC	1.72	1.04	60	-3.32
FEV 1	1.52	1.03	68	-2.68
FEV 1 % VC MAX	88.67	98.59	111	1.87
FEV 1 % FVC	88.67	98.68	111	1.89
PEF	3.46	2.32	67	-2.34
MEF 75	3.17	2.27	72	-2.04
MEF 50	1.85	1.56	85	-0.65
MEF 25	0.88	0.78	89	-0.34
MMEF 75/25	1.85	1.46	79	-0.89
T retroestrap. ex		0.14		
V retroestrapol....		0.05		
Data livello		07.09.21		
Ora livello		12:18		



DLCO 95%

# LES e tromboembolia (APS Syndrome)

Complicanza frequente (30%) in caso di presenza di Ab anti fosfolipidi (aCl, anti $\beta$ 2GPI, LAC)

Fattori di rischio: pillola estroprogestinica, fumo, proteinuria

→ APS in LES si accompagna ad artrite, *livedo reticularis*, malattie delle valvole cardiache, trombocitopenia e leucopenia

Terapia in acuto con eparina a basso peso molecolare (es. enoxaparina) e successivamente rivaroxaban o warfarin



# LES e complicanze respiratorie croniche

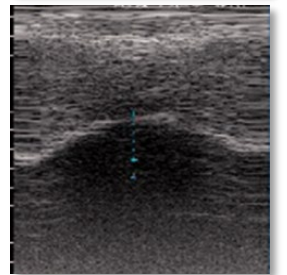
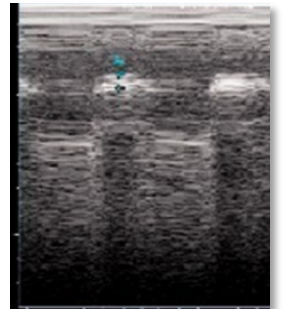
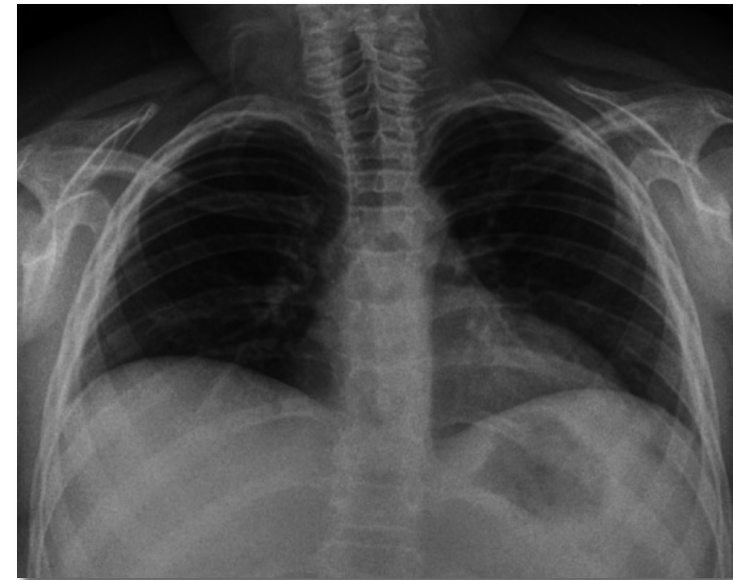
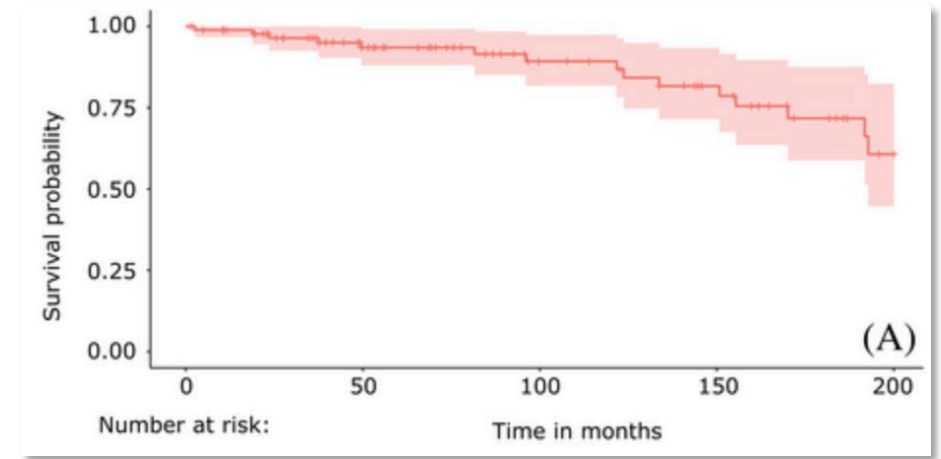
**Malattia interstiziale cronica:** rara (3%) in età pediatrica, con caratteristiche di LIP/NSIP. Associata a positività anti-Sm e anti-RNP

Sintomi inizialmente sfumati (dispnea da sforzo)

Esito fibrosante

Terapia: steroidi  $\pm$  immunosoppressori (MMF, rituximab, azatioprina)

**Shrinking Lung Syndrome:** miopatia diaframmatica (mono o bilaterale). PFR con sindrome restrittiva senza alterazioni del parenchima.



# SCLERODERMIA

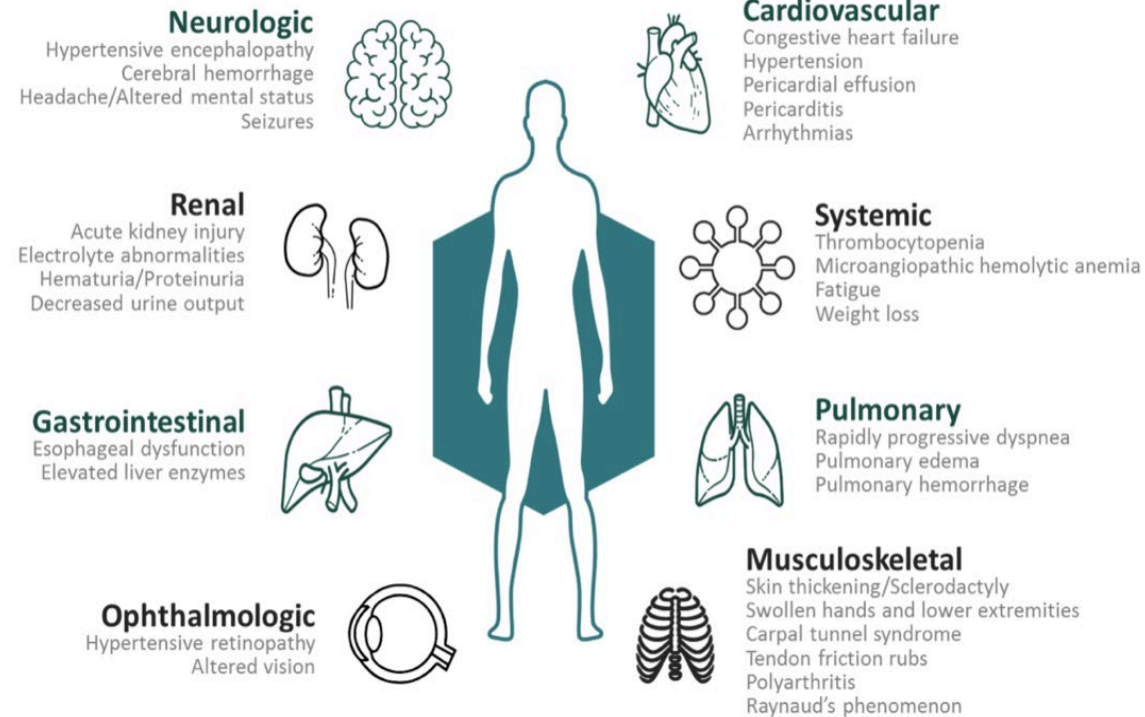
Rara vasculopatia dei piccoli vasi → occlusione e necrosi dei tessuti.

Esiste una forma cutanea e una forma generalizzata (sclerosi sistemica), a rapida progressione che coinvolge cute (fenomeno Raynaud, ispessimento e retrazioni), articolazioni, cuore, **polmone**, apparato gastrointestinale, vasi sanguigni.

Prevalenza 0.27-2.9/1.000.000/y  
F>M (9:1). Forma pediatrica meno evolutiva

Non ci sono markers che correlino con l'attività di malattia

Il polmone «fibroso»



Autoanticorpi sierici	
ANA	80.7%
ENA	42.5%
Scl-70	34%
ACA	7.1%
Anti-ds DNA	5.7%
Fattore Reumatoide	17%
aCL	14.8%



Martini G et al. Arthritis Rheum 2006

# Sclerosi sistemica: interstiziopatia

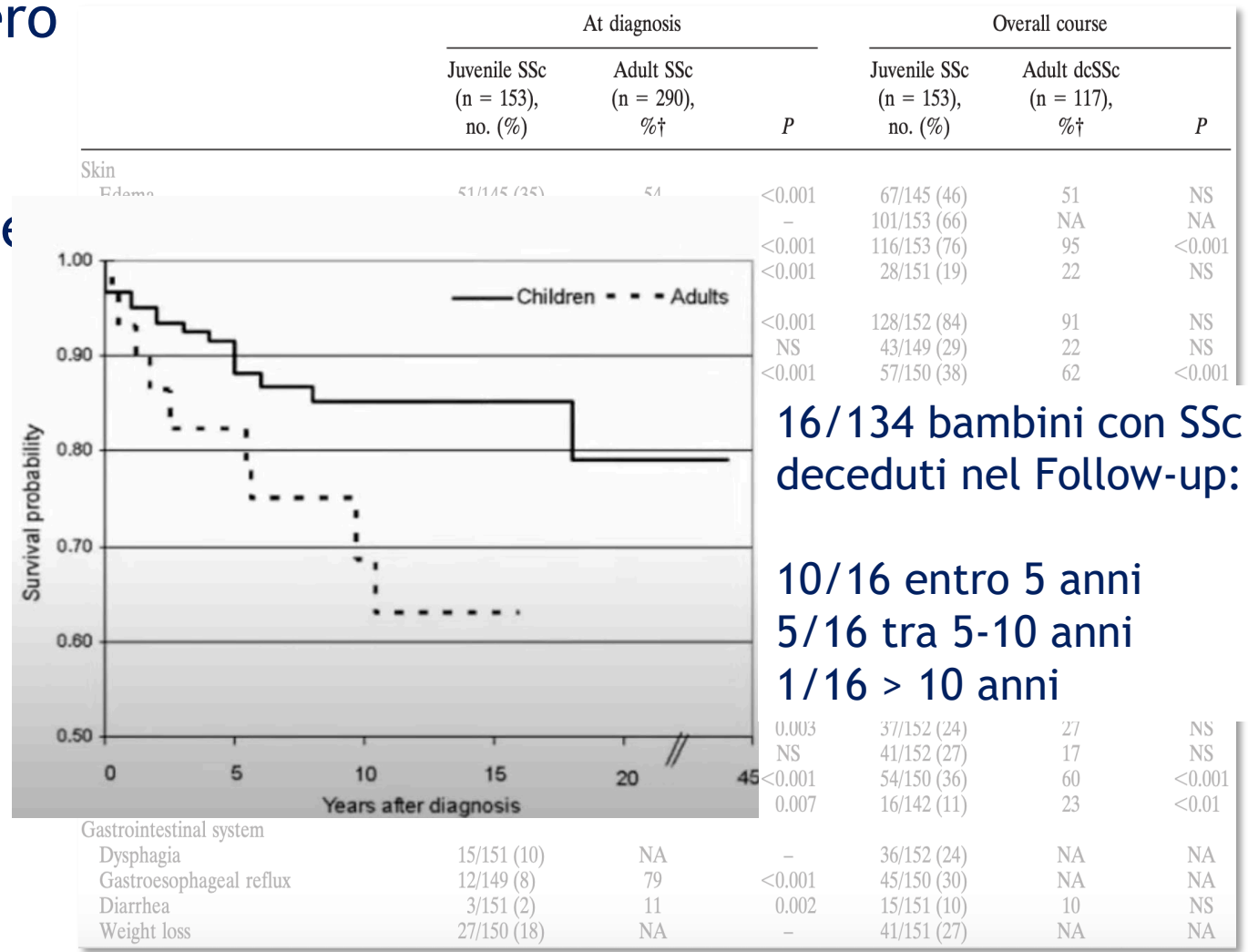
Il polmone «fibroso»

Presente nel 25-50%; andamento severo (fibrosi e ipertensione polmonare)

→Frequente se interessamento cutaneo diffuso, interessamento di organo, presenza di anti-Scl-70, e/o CPK ↑↑

Esordio subdolo (tosse, dispnea da sforzo, rantoli crepitanti)  
Precoci alterazioni spirometria

Terapia: steroide + MMF/MTX (ciclofosfamide in seconda linea; rituximab se refrattario). Bosentan e iloprost per ipertensione polmonare

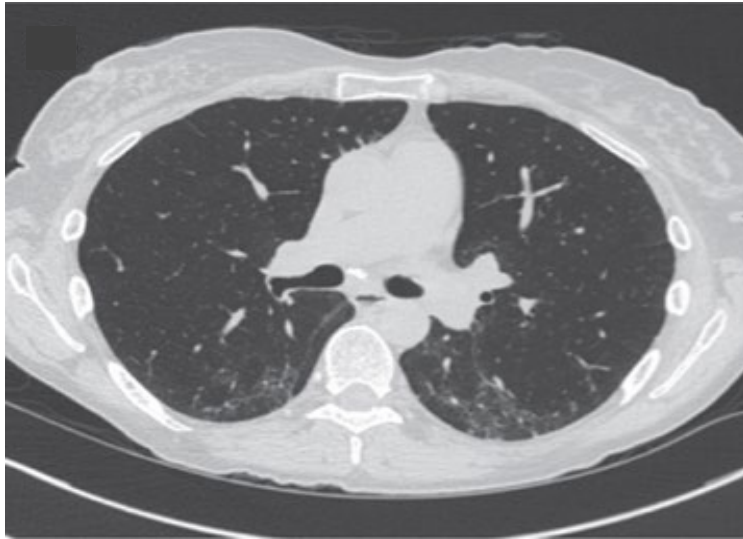


16/134 bambini con SSc deceduti nel Follow-up:

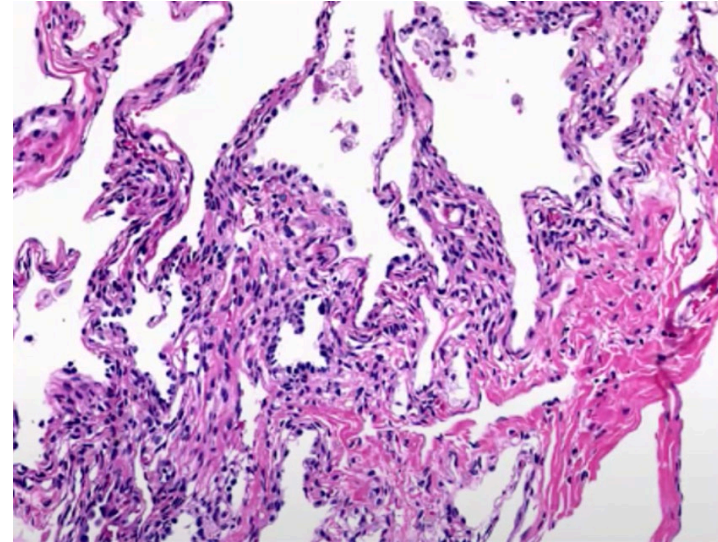
10/16 entro 5 anni  
5/16 tra 5-10 anni  
1/16 > 10 anni

# Sclerosi sistemica: interstiziopatia

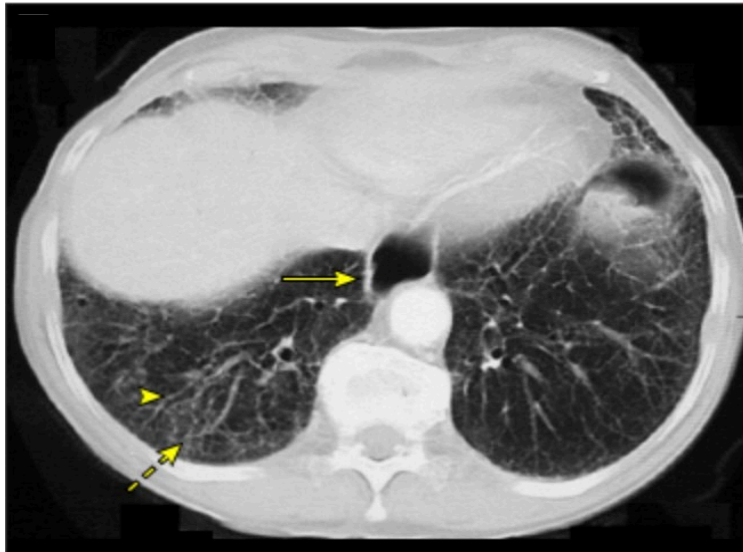
Il polmone «fibroso»



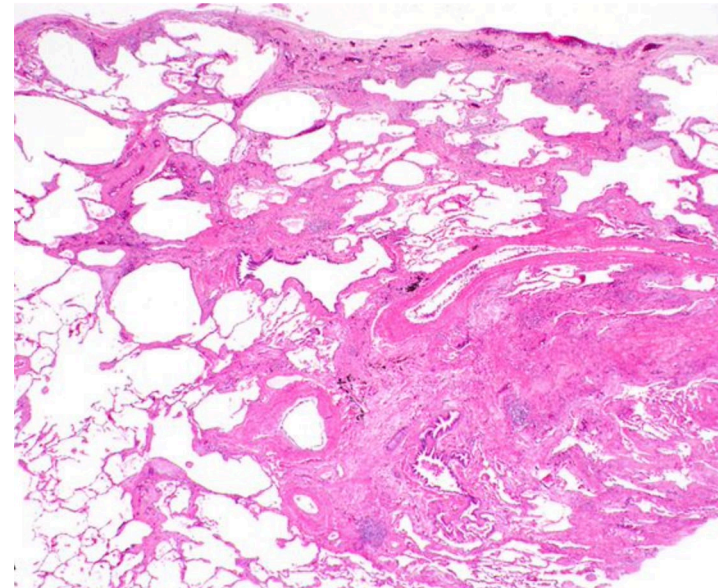
TC torace: vetro smerigliato a distribuzione subpleurica nei segmenti posteriori dei lobi inferiori



Marcata Infiltrazione linfocitaria, suggestiva per NSIP (76%)



TC torace: Opacità reticolari basilari, bronchiectasie da trazione → honeycombing

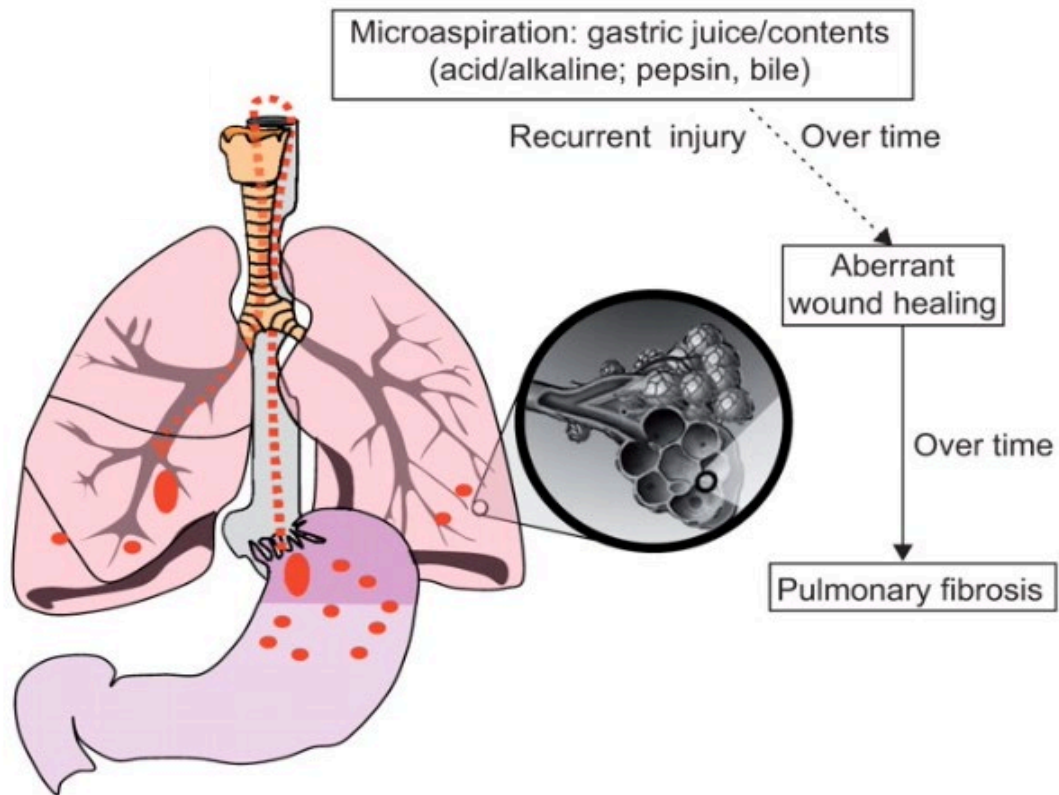


Distribuzione «patchy» ed eterogeneità temporale (proliferazione della muscolatura liscia accanto a focolai di fibroblasti attivi), suggestiva per UIP (11%)

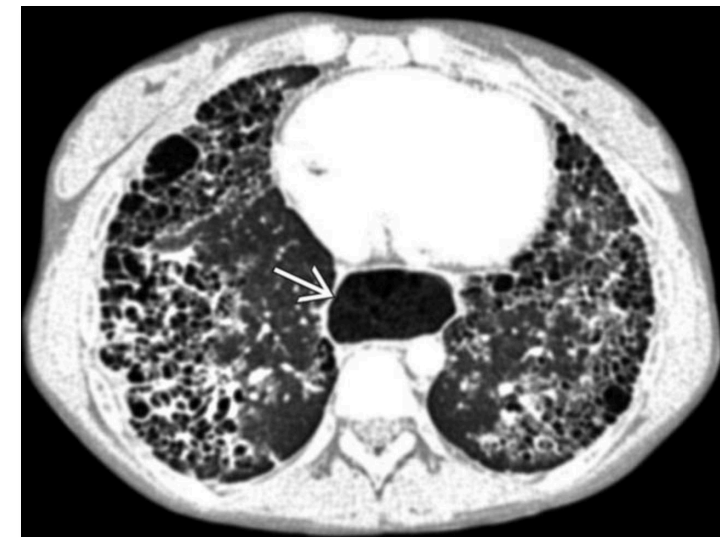
Smith M *et al.* J Clin Pathol 2013

# Sclerosi sistemica e inalazione cronica

La dismotilità esofagea è presente fino al 90% dei pazienti (ischemia, infiammazione, danno delle terminazioni nervose)



Il polmone «fibroso»

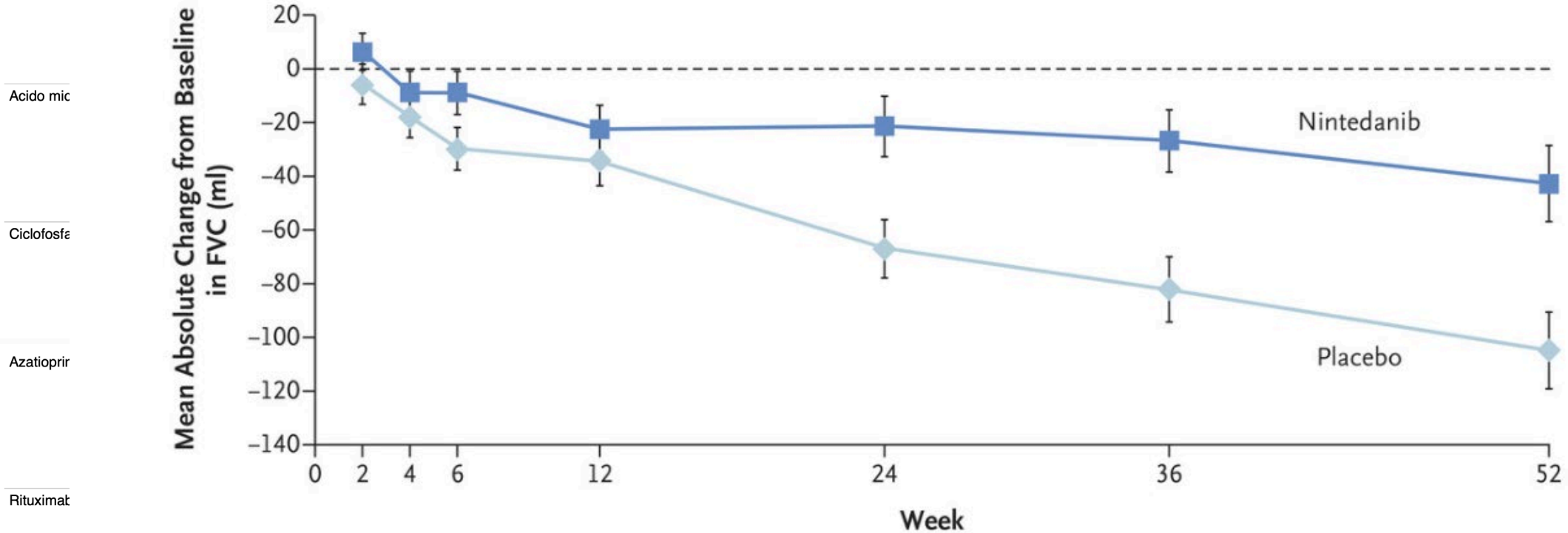


Savarino E *et al.* AJRCCM 2009

# Sclerosi sistemica: terapia del coinvolgimento polmonare

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Micofenolato mofetile*	Fino a 3000 mg/die.	Interstiziopatia polmonare, induzione e mantenimento.	Tossicità epatica, pancreatica, gastrointestinale o

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Tacrolimus*	0.10-0.30 mg/kg/die in 2 somministrazioni.	Interstiziopatia polmonare, inefficacia o intolleranza alle terapie convenzionali.	Tossicità epatica e midollare, alterazioni idroelettrolitiche, tossicità renale. alterazioni



## No. of Patients

	0	2	4	6	12	24	36	52
Nintedanib	288	283	281	273	278	265	262	241
Placebo	288	283	281	280	283	280	268	257

indicazione terapeutica al trattamento dell'artrite reumatoide.

intolleranza o reazioni avverse, complicanze infettive. Progressione dell'interstiziopatia polmonare (inefficacia).

delle malattie interstiziali polmonari (ILD) fibrosanti croniche con fenotipo progressivo e della ILD

# DERMATOMIOSITE GIOVANILE

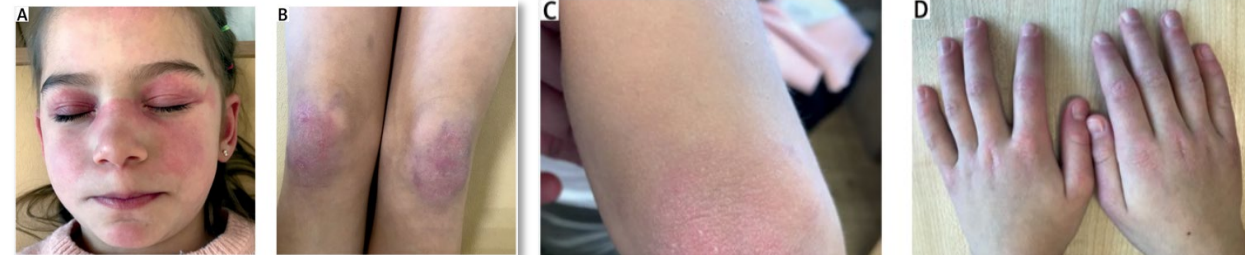
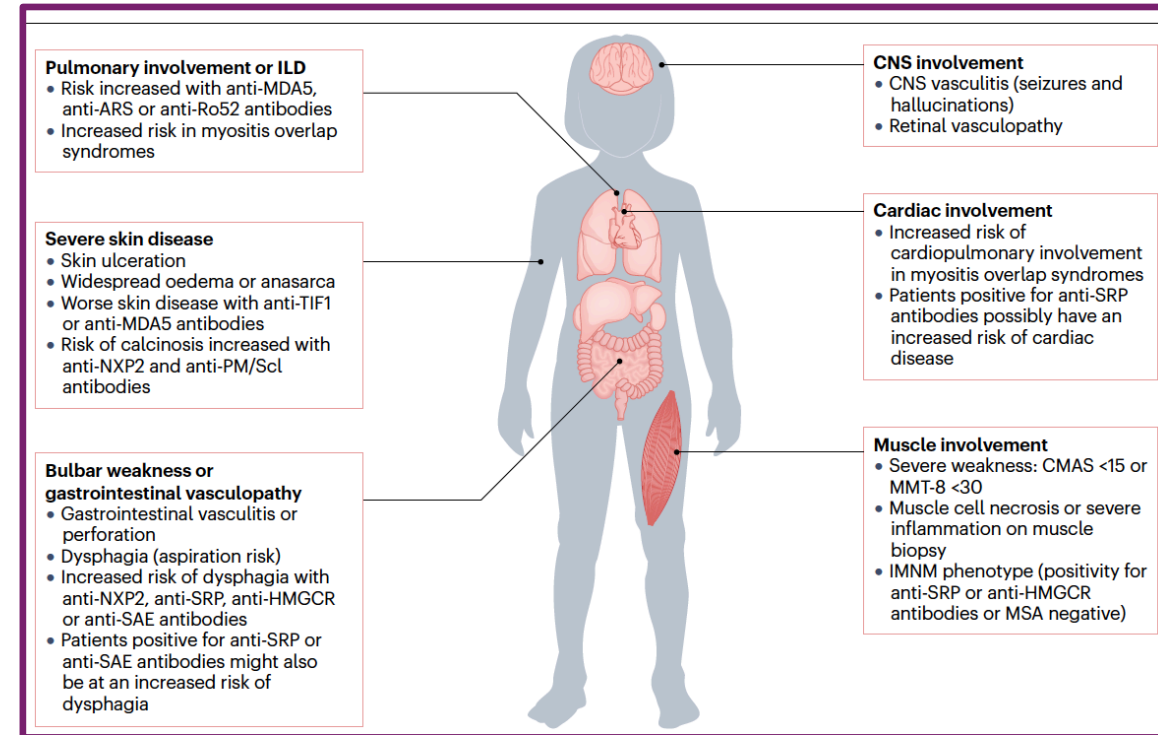
Il polmone «fibroso»

Rara miopatia infiammatoria, ad eziologia non nota, che colpisce tipicamente tra 5-10 anni di età (3-4 casi/100.000)

Debolezza muscolare simmetrica e prossimale, con manifestazioni cutanee (rash eliotropo, papule di Gottron, calcinosi)

In 60-95% identificati autoAb miopatici specifici (anti-Mi-2; anti-MDA-5. Anti-TIF1 $\gamma$ , Anti NXP2, anti-SAE) e anticorpi anti-sintetasi(anti-JO-1, anti-PL-7, anti-PL12)

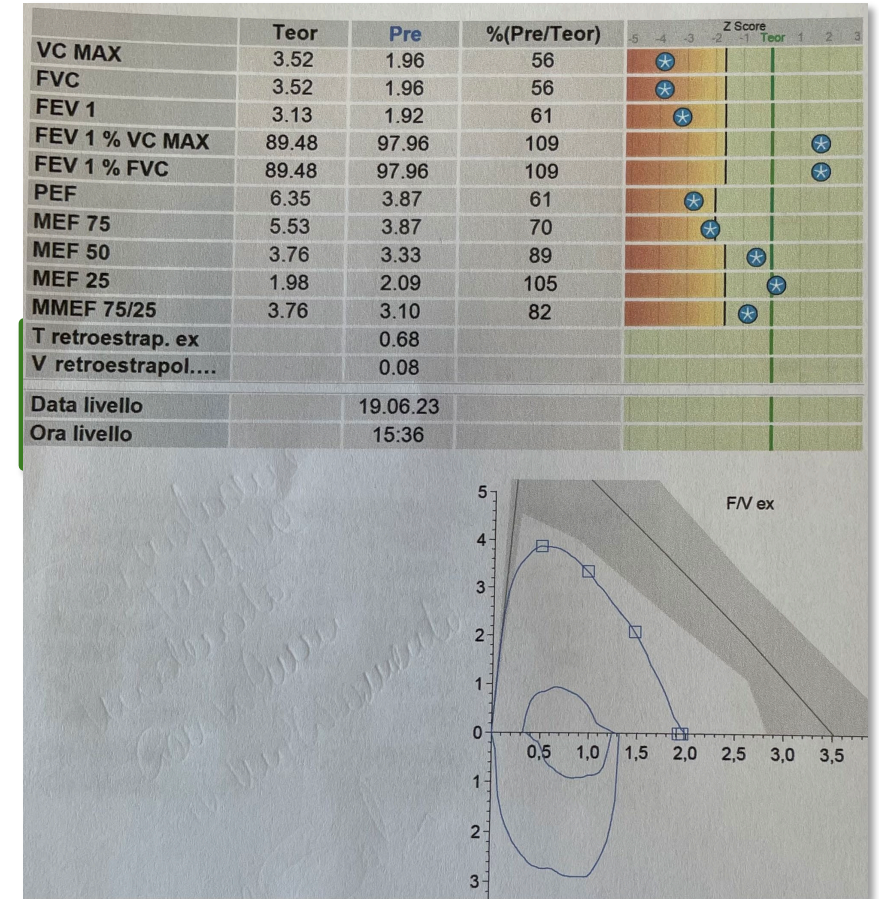
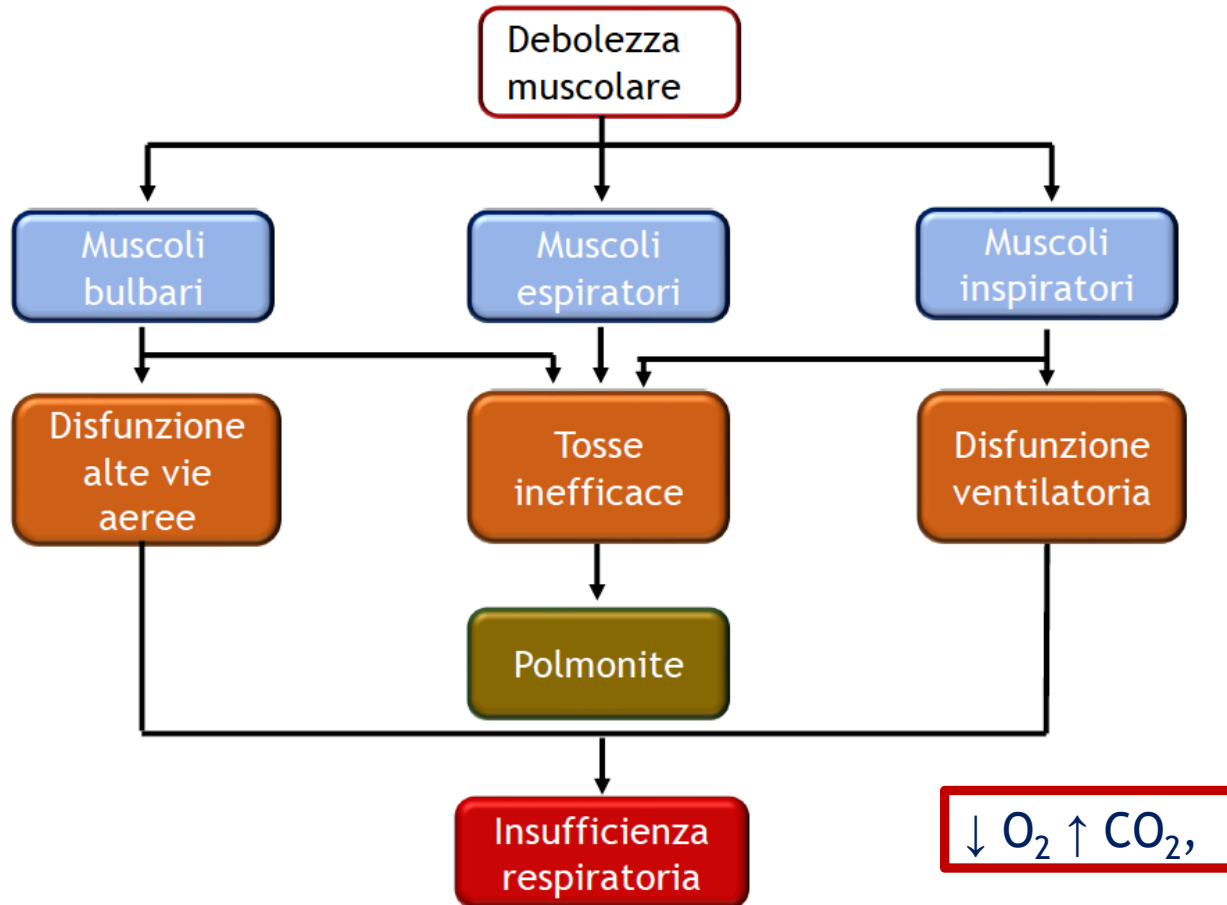
Terapia: steroide sistemico +/- immunosoppressori (MTX, anti-TNF, Jak inibitori)



Papadopoulou C *et al.* Nat Review Rheumat 2023

# Dermatomiosite: coinvolgimento della pompa respiratoria

La forma più frequente di coinvolgimento respiratorio  
Da considerare come una malattia neuromuscolare



DLCO 64%, DLCO/VA; 111%

Ambrosino N et al, Respir Med 2013  
Fauroux B et al Front Ped 2020

# Dermatomiosite: interstiziopatia

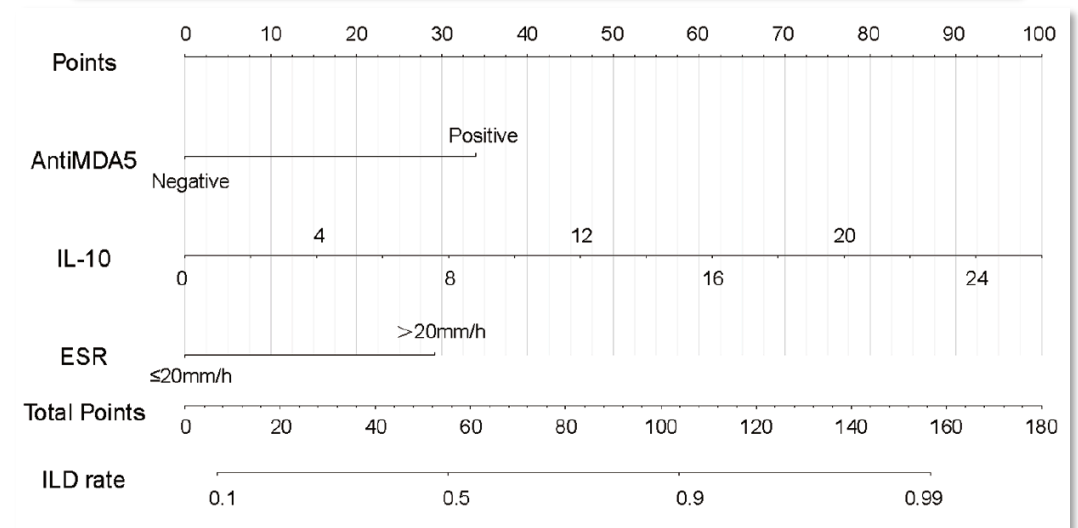
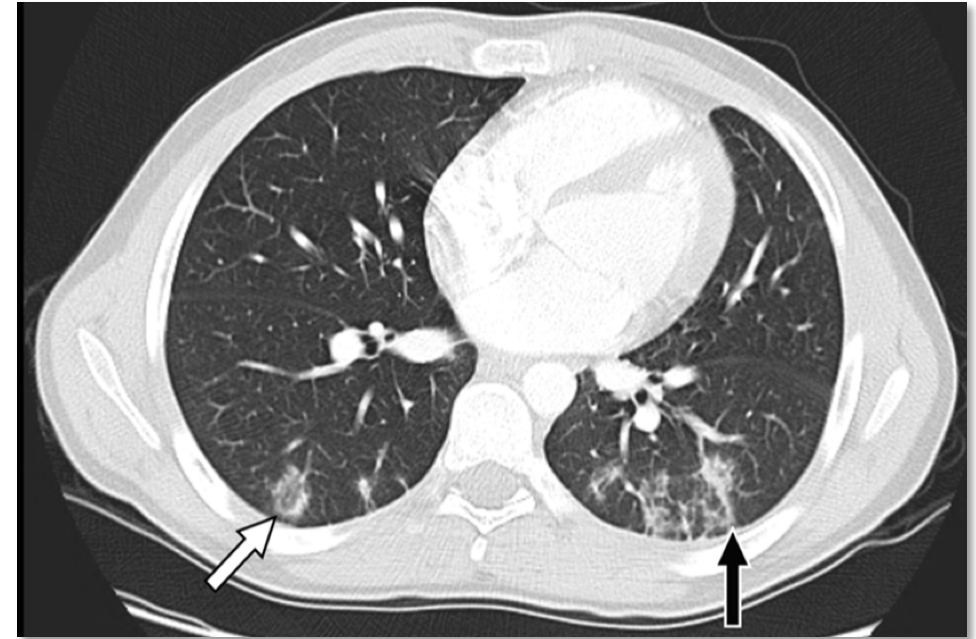
Il polmone «fibroso»

Presente nell'8-10% dei casi di dermatomiosite. Più comune negli adulti

Esordio insidioso, spesso asintomatico e andamento potenzialmente fatale (mortalità del 30% a 5 anni). Quadro istologico di NSIP o polmonite criptogenica organizzata

→ Fattori di rischio per progressione rapida: presenza di anti-JO-1, MDA5, IL 10 ferritina >1000.

Buona correlazione tra interstiziopatia e basso score muscolare (hMC, *hybrid* MMT/CMAS )



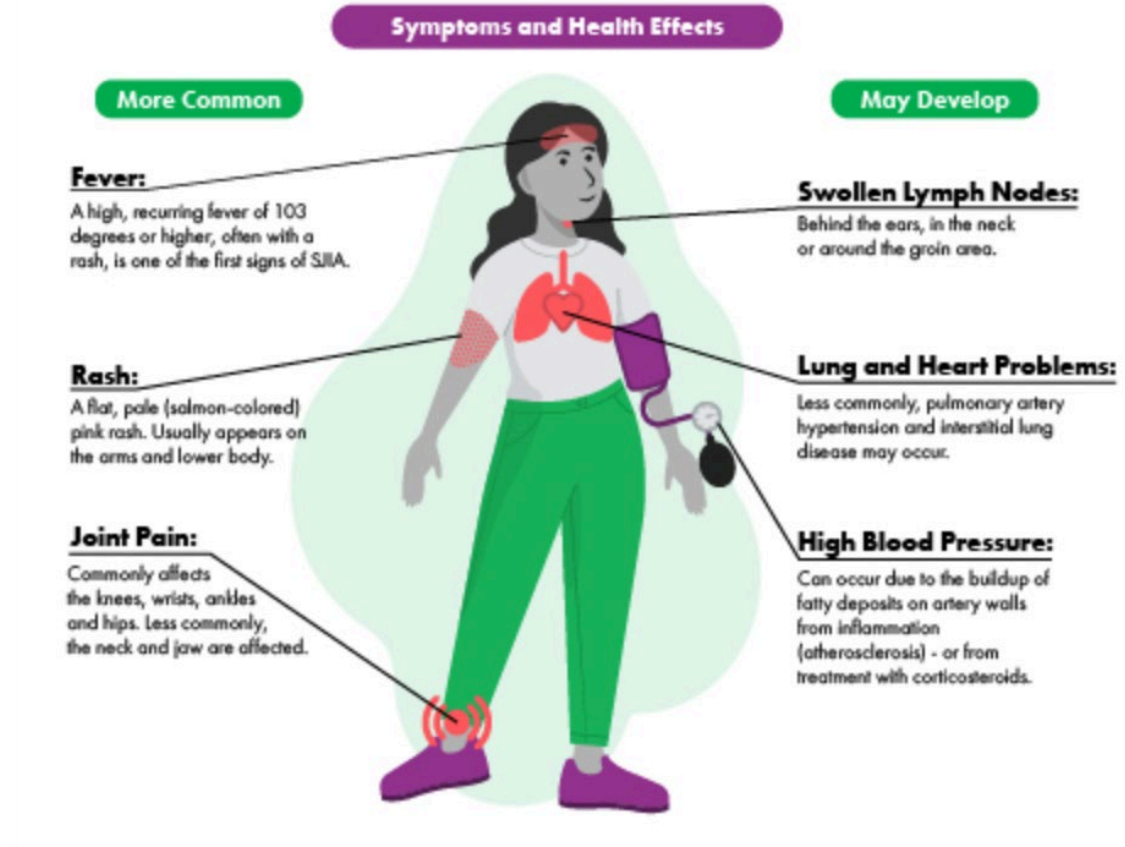
Hu M et al. Respir Res 2023

# ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE SISTEMICA (JIA)

Gruppo di malattie reumatologiche pediatriche, caratterizzate da infiammazione articolare che compare prima dei 16 anni di età e dura per almeno 6 settimane.

La forma sistemica rappresenta il 5-10% delle forme ed è caratterizzata da febbre di ndd, rash cutaneo, sierosite, artralgie, leucocitosi, adenomegalia, epatosplenomegalia.

Non ci sono parametri clinici e/o biologici. Evidenziato un ruolo centrale di IL-1 e IL-6. FR e Ab anti-citrullina marker di attività di malattia



# JIA E COINVOLGIMENTO POLMONARE

Il polmone «fibroso»

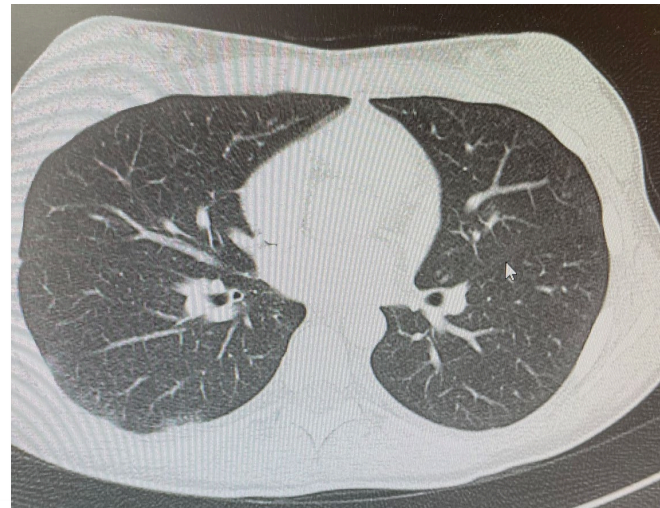
L'interessamento respiratorio è frequente (25%) all'esordio della forma sistemica (pleurite con essudato)



Interstiziopatia è rara, quasi sempre in corso di manifestazione sistemica/MAS ed è rapidamente fibrosante (LIP/proteinosi alveolare)



GGO subpleurica e ispessimento dei setti nei lobi posteriori



DLCO 62%; DLCO/VA 56



Noduli polmonari nelle regioni centrolobulari da granulomi lipoidei alveolari e interstiziali

Huang Y *et al.* Arthritis Care Res 2024

# JIA E COINVOLGIMENTO POLMONARE

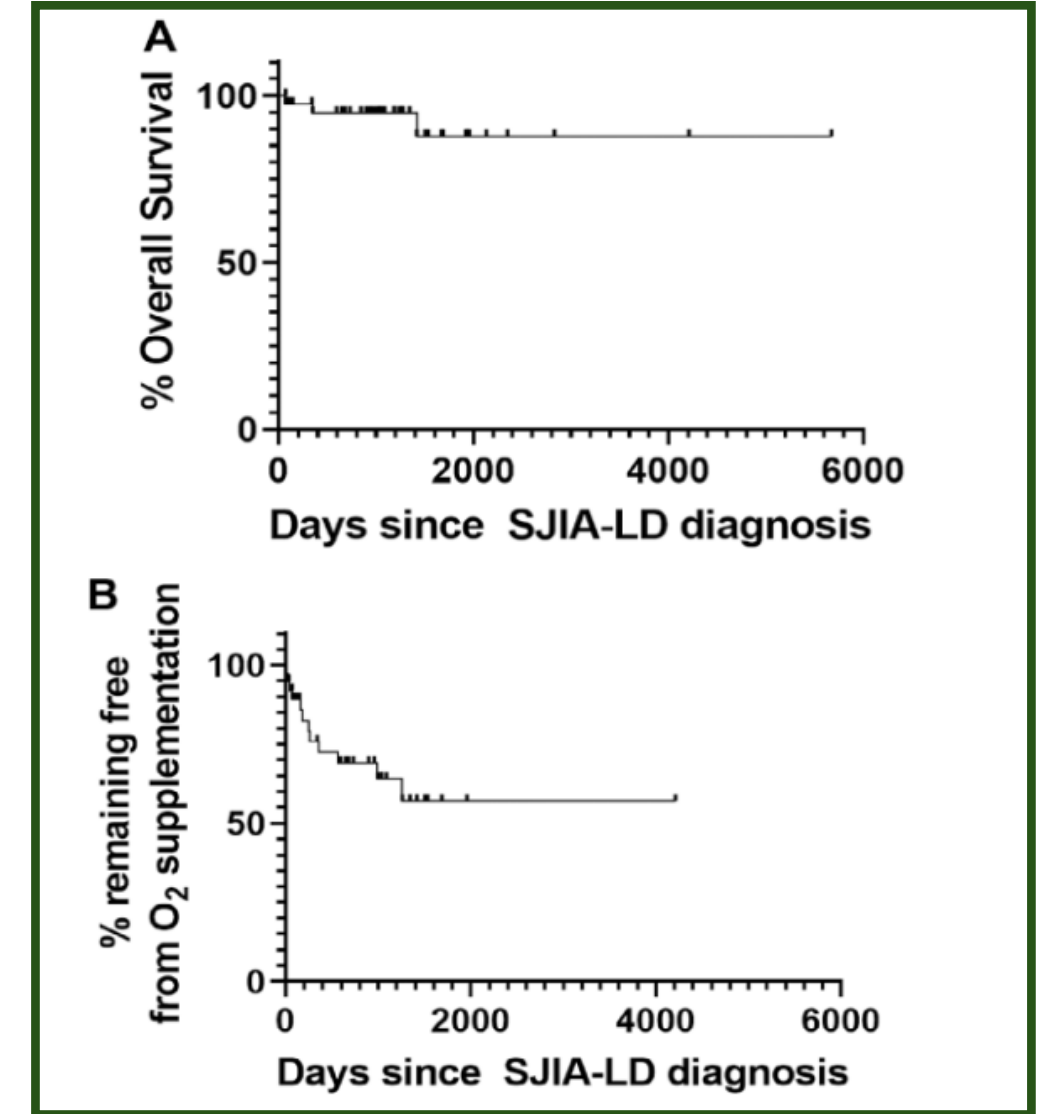
Il polmone «fibroso»

L'interstiziopatia è rara in età pediatrica (7%), ad alta mortalità (37-68%)

Frequente dissociazione tra clinica sfumata (tachipnea, tosse, dispnea da sforzo) e severità del quadro TC

Fattori predittivi di coinvolgimento interstiziale: esordio precoce (< 2 anni), s. Down, malattia sistemica/MAS, eosinofilia, linfopenia, anafilassi ai farmaci anti IL-1 e IL-6 ed elevato IL-18

Petrongari D et al. Diagnostics 2022



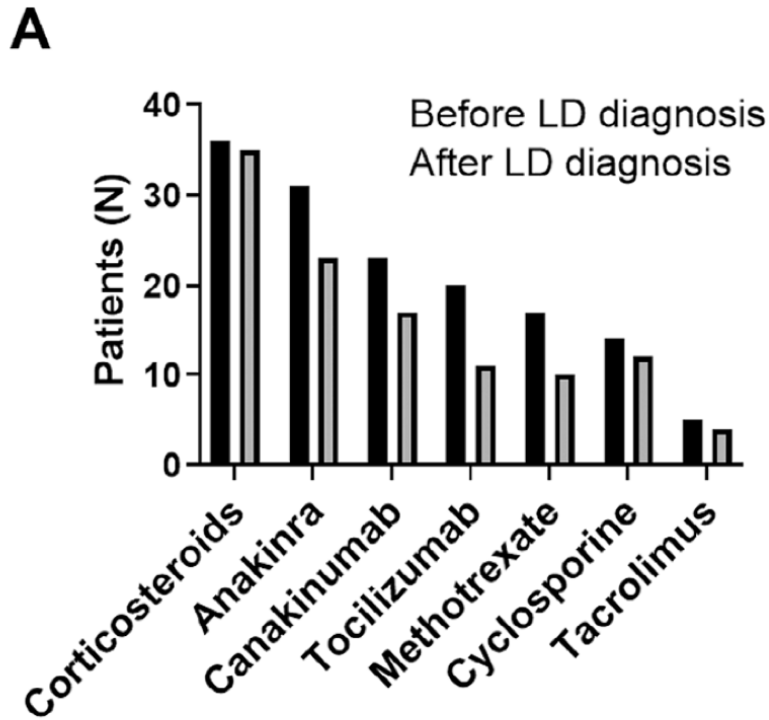
41 bambini con coinvolgimento polmonare, 85% con almeno un episodio di MAS

Huang Y et al. Arthritis Care Res 2024

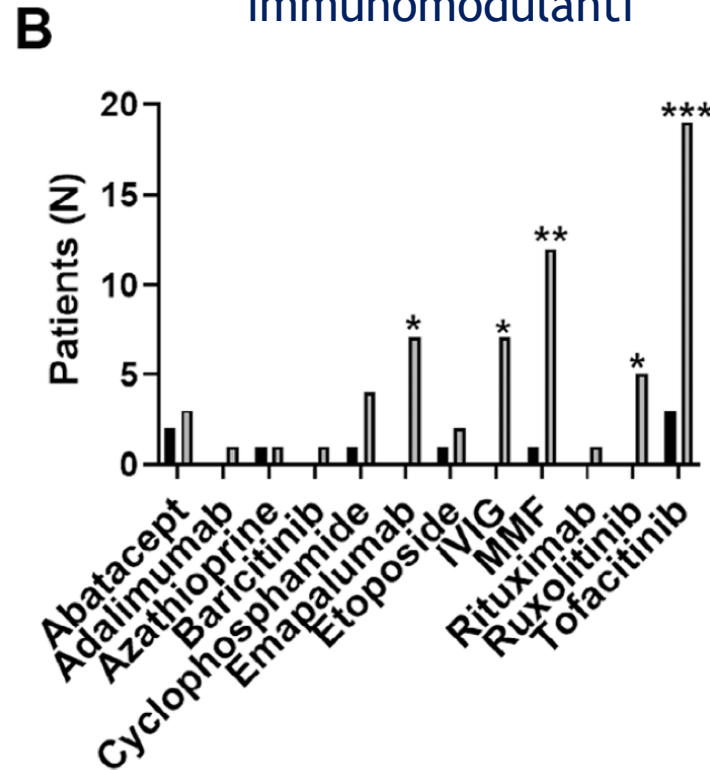
# JIA E COINVOLGIMENTO POLMONARE

Il polmone «fibroso»

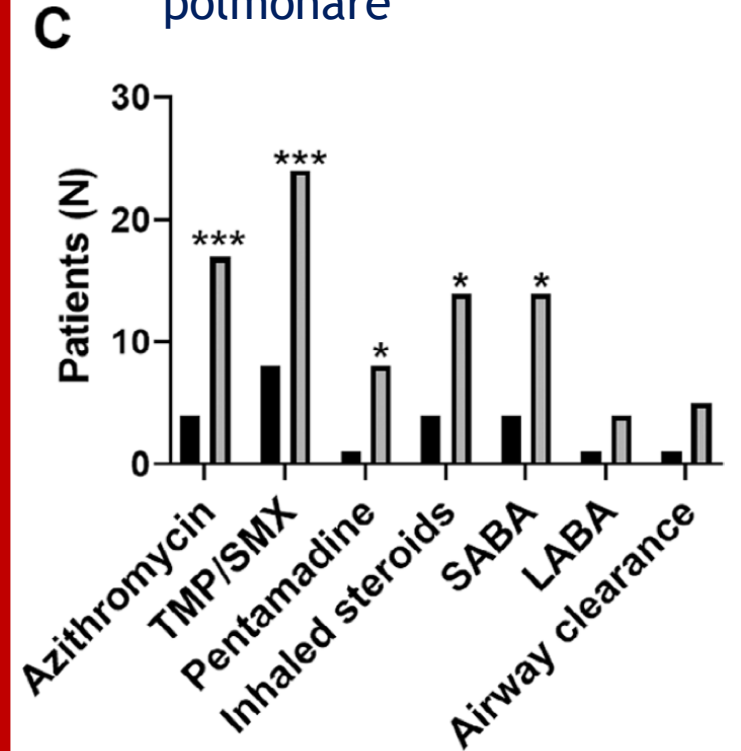
Farmaci usati per la terapia della SJIA



Altre terapie immunomodulanti



Terapie per la malattia polmonare



41 bambini con coinvolgimento polmonare, 85% con almeno un episodio di MAS

Huang Y *et al.* Arthritis Care Res 2024

# SUGGERIMENTI DI OPERATIVITA'

- 1) **Sospettare** il «polmone reumatico» (sierositi, dispnea da sforzo ingravescente, tosse secca, dolore toracico, un'interstiziopatia (TC) o una spirometria alterata in senso restrittivo)
- 2) **Indagare** su altre localizzazioni di malattia (→ rene, cute, articolazione, muscoli) per conferma diagnostica
- 3) La **TC torace** è cruciale nella fase diagnostica (ILD, fibrosi, vasculiti) e dà informazioni sull'estensione della malattia; è importante anche nel follow-up con un timing da personalizzare
- 4) Gli **esami ematochimici** sono un utile complemento per l'identificazione della malattia e la valutazione di biomarkers che indichino il rischio di progressione
- 5) Il **BAL** è utile nelle fasi diagnostiche precoci perché permette di escludere/confermare infezioni, l'aspirazione (lipid-index, pepsina), emorragia alveolare (aliquote ematiche ingravescenti, siderofagi), e permette di valutare la cellularità.

## SUGGERIMENTI DI OPERATIVITA' (parte II)

- 6) La **biopsia polmonare** va eseguita a scopo diagnostico nei casi dubbi e se non sono biopsiabili altri organi (es. rene). Maggiore ruolo nella diagnostica delle capillariti (es IPC)
- 7) La **spirometria** non fa fare la diagnosi ma documenta il tratto «funzionale» della malattia. Indispensabile per il follow-up (declino di FVC >10% associato a prognosi peggiore, ERS 2023)
- 8) Fare sempre **DLCO**: molto sensibile e precoce nell'individuare il coinvolgimento dell'interstizio polmonare Un declino della DLCO > 15% o KCO (DLCO/VA) > 10% è indice di cattiva prognosi (ERS, 2023)
- 9) L'**ecocardiogramma** serve per evidenziare la presenza di sierosite e definire presenza e gravità dell'ipertensione polmonare (primitiva o secondaria)

# Malattie polmonari rare: Il polmone «reumatologico»

Maria Francesca Patria  
Pediatria Pneumoinfettivologia  
Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale  
Maggiore Policlinico Milano



**XXVIII CONGRESSO  
NAZIONALE SIMRI**  
*Il respiro: scienza e terapia per la salute del bambino*

Programma



Torino, 10-12 ottobre 2024

# GRAZIE