

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in DIAGNOSTICA PER IMMAGINI
AVANZATA TORACICA (CARDIOPOLMONARE)

Ciclo XXIV

**STUDIO MEDIANTE TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA AD
ALTA RISOLUZIONE (HRCT) DELLA MALATTIA
POLMONARE INTERSTIZIALE IN PAZIENTI AFFETTI DA
POLIMIOSITE CON ANTICORPI ANTI JO1 POSITIVI:
FOLLOW UP DOPO DODICI MESI DI TRATTAMENTO**

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Sergio Bernasconi

Tutor:
Chiar.mo Prof. Francesca Ingegnoli

Dottorando: Dott.ssa Anna Ingegnoli

INDICE

- **Introduzione** pag. 3
 - ➔ Le miopatie infiammatorie idiopatiche pag. 3
 - ➔ Manifestazioni cliniche e radiologiche polmonari pag. 6
 - ➔ Scopi dello studio pag. 9

- **Materiali e metodi** pag. 10
 - ➔ Metodo per la revisione della letteratura pag. 10
 - ➔ Disegno dello studio pag. 10
 - ➔ Raccolta dati clinici e radiologici pag. 11
 - ➔ Protocollo HRTC pag. 12
 - ➔ Analisi delle immagini HRCT pag. 12
 - ➔ Analisi statistica pag. 13

- **Risultati** pag. 14
 - ➔ Revisione della letteratura su PM/DM e HRCT pag. 14
 - ➔ Caratteristiche della casistica studiata pag. 14
 - ➔ Quadri HRCT nella casistica studiata pag. 15

- **Discussione e conclusioni** pag. 17

- **Bibliografia** pag. 19

- **Tabelle e figure** pag. 29

INTRODUZIONE

Le miopatie infiammatorie idiopatiche

Le miositi o miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) dell'adulto sono un gruppo eterogeneo di malattie reumatiche rare ad eziologia sconosciuta, che colpiscono elettivamente l'apparato muscolo-scheletrico. Clinicamente sono caratterizzate dalla presenza di debolezza e dolore, generalmente ingravescente, a distribuzione simmetrica ed esordio acuto o subacuto, a carico dei muscoli prossimali degli arti. Queste manifestazioni sono accompagnate da aumentati livelli sierici degli enzimi muscolari (creatinchinasi, aldolasi, lattico deidrogenasi) e da alterazioni elettromiografiche ed istopatologiche peculiari come il riscontro a carico della muscolatura scheletrica di un infiltrato infiammatorio con una distribuzione ed un aspetto caratteristico nelle diverse affezioni [1-3]. Le MII comprendono anche la dermatomiosite (DM) e la polimiosite (PM). Tradizionalmente i termini DM e PM sono stati utilizzati per rappresentare una varietà di condizioni che includono la DM/PM giovanile e dell'adulto, le miositi associate a malattie del connettivo e alle vasculiti, la DM amiotopica, la miosite associata a neoplasie e la miosite a corpi inclusi.

Per più di venti anni, i criteri diagnostici e classificativi utilizzati negli studi clinici, sono stati quelli proposti da Bohan e Peter [1,2]. Tale classificazione presenta alcuni vantaggi, come l'estrema praticità e semplicità ed alcune limitazioni quali ad esempio quella di non comprendere alcune forme di miosite, come la miosite a corpi inclusi. Quest'ultima è una malattia degenerativa del muscolo, ed è stata inserita in seguito nel gruppo MII [3], poiché caratterizzata istologicamente da una componente infiammatoria a cui si altri reperti patognomonici come vacuoli cerchiati, corpi inclusi

nucleari e citoplasmatici.

I criteri di Bohan e Peter, come mostra la tabella 1, uniscono parametri clinici, reperti istologici, elettromiografici e di laboratorio. Inoltre, consentono di distinguere in base alle differenti caratteristiche cliniche alcune forme di malattia come la PM, la DM, le miositi in corso di altre connettiviti (sindromi overlap) e le miositi paraneoplastiche.

Le caratteristiche istopatologiche e l'alta frequenza di autoanticorpi nel siero dei pazienti con MII suggeriscono che l'autoimmunità gioca un ruolo importante.

A tutt'oggi, per la diagnosi di PM e DM, nonostante siano successivamente state introdotte altre classificazioni si utilizzano ancora i criteri proposti da Bohan e Peter nel 1975, ma il rilievo degli autoanticorpi rappresenta un valido aiuto per la diagnosi, la classificazione ed in alcuni casi, per la prognosi di queste malattie. Il loro riscontro consente inoltre di distinguere in fase precoce le miositi primitive o secondarie ad altre connettiviti, da quelle paraneoplastiche. Altri criteri classificativi sono stati proposti per distinguere tali affezioni, tra questi i più recenti sono quelli introdotti da Targoff nel 1997, che permettono di identificare gruppi di pazienti con caratteristiche cliniche, sierologiche ed immunogenetiche simili (Tab. 2) [3].

Gli anticorpi clinicamente più importanti vengono distinti in due gruppi in base alla loro specificità per la diagnosi di miosite: gli anticorpi miosite-associati (MAA) e quelli miosite-specifici (MSA).

I primi sono presenti nel 60-80% dei casi e si associano alle miositi idiopatiche, secondarie o alle sindromi overlap, ma non sono specifici essendo riscontrabili anche in altre connettiviti senza impegno muscolare infiammatorio. Tali anticorpi non sono diretti verso antigeni propri dei tessuti muscolari, bensì verso complessi intracellulari ubiquitari nucleari o citoplasmatici.

Globalmente gli MSA sono descritti in più del 40% dei pazienti con MII e comprendono anticorpi diversi per caratteristiche di specificità antigenica e significato clinico. Infatti, in base alle differenti caratteristiche cliniche e di laboratorio è quindi possibile distinguere vari subsets di malattia. I principali autoantigeni target della risposta anticorpale miosite-specifica appartengono a tre distinti gruppi proteici: le aminoacil-tRNA sintetasi (anti-ARS), la proteina nucleare Mi-2 e il complesso proteico denominato "Signal Recognition Particle" (SRP).

Gli anticorpi MSA più rilevanti per frequenza e significato clinico sono quelli anti-ARS. Esistono circa 20 diverse aminoacil tRNA transferasi tante quanti sono gli aminoacidi. Infatti, questi enzimi catalizzano il legame dei diversi aminoacidi ai rispettivi tRNA [4-5]. Attualmente sono stati evidenziati autoanticorpi diretti contro sei diversi enzimi: Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ks, YRS, Zo. Tra questi ultimi, gli anticorpi anti-Jo1, diretti contro la istidil-tRNA sintetasi, hanno assunto grande rilevanza clinica in quanto correlano fortemente con la presenza di interstiziopatia polmonare (ILD) nella polimiosite/dermatomiosite [6,7]. Gli anticorpi anti-Jo1 si riscontrano in circa il 25% dei pazienti con polimiosite/dermatomiosite [6]. Circa il 50-70% dei pazienti positivi all'anti-Jo-1 hanno ILD [7,8], mentre la frequenza delle ILD si riduce fino al 10% se gli anticorpi sono assenti.

L'ILD può anticipare la miosite nei pazienti con anticorpi anti-Jo-1 [8]. In molti casi, gli anticorpi possono essere evidenziati nel siero prima del manifestarsi della patologia polmonare [9, 10]. Per questo motivo, anche in presenza di una diagnosi consolidata di PM/DM, la ricerca degli anti-Jo-1 va comunque sempre eseguita per un corretto inquadramento clinico della malattia [11]. L'interstiziopatia polmonare può precedere il manifestarsi della miosite.

L'anticorpo anti-Jo-1 fu per la prima identificato nel siero di un paziente (John P) affetto da PM e ILD [4]. Le prime descrizioni degli anticorpi anti-Jo-1 risalgono ai primi anni 80 in cui tali anticorpi furono identificati nel siero di pazienti affetti da PM [8,12].

La contestuale presenza di miosite, interstiziopatia polmonare, febbre, artrite, fenomeno di Raynaud e lesioni cutanee desquamative alle mani "mani da meccanico" in pazienti con anticorpi anti-Jo1 è conosciuta come sindrome da anticorpi anti-Jo-1 o sindrome anti-sintetasi [13-17]. Il titolo degli anticorpi può variare durante il corso della malattia, e la loro diminuzione a livelli non valutabili durante il trattamento ha un buon significato prognostico.

Manifestazioni cliniche e radiologiche polmonari

Il coinvolgimento polmonare rappresenta probabilmente la più frequente complicanza delle MII, ed è associata con un'alta mortalità e morbilità [18-20].

L'ampio spettro di alterazioni polmonari nei pazienti con PM/DM include: disfunzione dei muscoli respiratori con conseguente sopraelevazione del diaframma e una riduzione dei volumi polmonari [21], polmonite da aspirazione nei pazienti con coinvolgimento della muscolatura faringea [22], ipertensione polmonare, ma la più comune forma di coinvolgimento polmonare è l'ILD.

Le alterazioni polmonari possono rappresentare le prime manifestazioni cliniche e precedere la miosite o il rash cutaneo, tuttavia comunemente l'ILD segue l'instaurarsi della debolezza muscolare [23-25].

Le interstiziopatie polmonari interessano il 20-30% dei pazienti con PM/DM e sono generalmente presenti al momento della diagnosi [26-29]. Il coinvolgimento

polmonare comporta una prognosi severa portando a morte per insufficienza respiratoria il 30-66% dei pazienti.

Gli anticorpi antisintetasi si trovano dal 40% all' 80% dei pazienti con PM e interstiziopatia polmonare [27, 28,30].

LeILD possono manifestarsi in varie forme, in particolare si riconosce una forma acuta, che evolve in alcuni giorni o settimane, caratterizzata da opacità infiltrative bilaterali e basali e resistente alla terapia. L'istopatologia rivela generalmente un diffuso danno alveolare [7, 31- 34]; la prognosi è generalmente severa, nonostante un trattamento aggressivo con corticosteroidi e immunosoppressori. Accanto a questa presentazione, viene descritta una forma di malattia interstiziale polmonare progressiva con tosse e dispnea. In quel caso la NSIP (non-specific interstitial pneumonitis) è stata dimostrata essere il pattern predominante (65–80%), molto più frequente della UIP (usual interstitial pneumonia) [27, 29]. Esiste anche una forma benigna, indolente ed asintomatica [32,34].

L'evidenza radiologica di un'interstiziopatia polmonare si osserva in circa il 5% dei pazienti [32]. Come in altre malattie polmonari diffuse la radiografia del torace può essere normale, in presenza di malattia [35]. Il reperto tipico è un pattern reticolare o reticolo-nodulare simmetrico, bilaterale, prevalentemente basale [32,33].

Emerge dai dati presenti in letteratura che la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) presenta una maggiore sensibilità rispetto alla radiografia del torace e alla TC convenzionale nella diagnosi e caratterizzazione delle interstiziopatie polmonari confermate istologicamente in pazienti con malattie collagene vascolari [36].

Attualmente l'HRCT rappresenta l'indagine di primo livello per la diagnosi diILD [37-39].

Il più comune reperto all'HRCT è un'attenuazione a densità ground glass, che si osserva quasi invariabilmente in associazione a opacità lineari irregolari o al consolidamento degli spazi aerei [27, 40-45]. In più del 90% dei pazienti sono state evidenziate diffuse opacità a densità ground glass, principalmente in sede periferica. In circa il 75% dei casi sono state riscontrate multiple consolidazioni uni- o bi-laterali, predominanti nelle zone inferiori, spesso associate a opacità lineari o ground glass. In circa l'85% dei pazienti sono state evidenziate opacità parenchimali lineari irregolari, con predilezione basale e periferica. Bronchiectasie da trazione e bronchiolectasie sono state descritte in circa il 40% dei pazienti. L'honeycombing mostrava una prevalenza variabile da 0 a 26% [46, 40-41]. Le valutazioni HRCT successive mostravano una parziale o totale reversibilità dopo il trattamento delle consolidazioni, delle attenuazioni a densità ground glass, delle alterazioni reticolari e delle bronchiectasie da trazione [40, 44-45].

Meno frequentemente le consolidazioni possono evolvere verso alterazioni reticolari, e possono manifestarsi nuove consolidazioni e aree a densità ground glass con esacerbazione acuta della malattia polmonare (presumibilmente DAD-diffuse alveolar damage-) [40].

Questi vari pattern riflettono la variabilità delle sottostanti modificazioni patologiche. Le modificazioni patologiche includono: 1) NSIP [7, 47- 48]; 2) COP (cryptogenic organizing pneumonia) [33,40,46,48-50]; 3) UIP [7,25,48,50]; 4) DAD [7,34,40-41,48,49]; 5) vasculite (medi e piccoli vasi) [25,50]; 6) modificazioni fibroproliferative arteriose primarie polmonari (primari pulmonary arterial fibroproliferative changes) [7,42]; 7) emorragia polmonare diffusa con capillarità (diffuse pulmonary hemmorrhage with capillaritis) [43]; 8) polmonite cronica eosinofila [40].

Un pattern HRCT caratterizzato da aree a densità ground glass e reticolari con bronchiectasie da trazione solitamente corrisponde, dal punto di vista istologico a NSIP [44]. Un quadro TC in cui si evidenziano consolidazioni sparse e opacità a densità ground glass sono suggestive di OP, mentre le forme più acute con estese consolidazioni e opacità ground glass corrispondono generalmente a DAD [40-41].

L'OP era stata indicata inizialmente come reperto istologico più frequente; attualmente i dati presenti in letteratura hanno evidenziato l'NSIP come pattern più comune, tuttavia sono frequenti i pattern misti [27,29,44].

I test di funzionalità polmonare indicano difetti restrittivi con riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio e ipossiemia a riposo.

Scopi dello studio

Gli obiettivi di questo studio sono stati suddivisi in due fasi:

1. prima fase di analisi della letteratura

- ✓ analizzare i dati presenti in letteratura relativi ai quadri polmonari HRCT nei pazienti affetti da PM/DM con positività per gli anticorpi anti-Jo1;

2. seconda fase di analisi di una casistica personale

- ✓ studiare in una casistica personale le caratteristiche HRCT nei pazienti affetti da PM/DM con positività per gli anticorpi anti-Jo1;
- ✓ valutare in questi pazienti l'evoluzione delle alterazioni HRCT con follow up ad 1 anno;
- ✓ analizzare mediante i parametri HRCT l'efficacia della terapia (ciclofosfamide vs ciclosporina) ad 1 anno di follow up.

MATERIALI E METODI

Metodo per la revisione della letteratura

In questo studio la revisione ed analisi della letteratura è stata eseguita utilizzando i databases PubMed ed EmBase con una ricerca limitata temporalmente dal 1960 al Marzo 2011 e per tutti gli articoli pubblicati in inglese. Sono stati anche analizzati il registro della Cochrane clinical trials e il database Cochrane per le riviste. Questa ricerca è stata implementata dalla ricerca bibliografica manuale di questi articoli e delle riviste pubblicate precedentemente.

I risultati di tutte le ricerche sono stati poi combinati. Le parole chiave utilizzate nella nostra ricerca sono riportate di seguito impiegate con l'interposizione degli operatori booleani "AND" e "OR" in combinazione alle parole chiave per aumentare la specificità e ridurre la sensibilità della nostra ricerca: "interstitial lung disease" AND ("polymyositis" OR "dermatomyositis" OR "myositis") AND ("high resolution computed tomography") AND ("anti-Jo1 antibodies", OR "anti-synthetase syndrome").

Disegno dello studio

In questo studio sono stati analizzati retrospettivamente i dati dei pazienti con diagnosi di PM/DM afferiti al Dipartimento di Reumatologia dell'Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano tra il Gennaio 1980 e il Marzo 2011.

Sono stati identificati 131 pazienti (109 di sesso femminile e 22 di sesso maschile) con età media di 53 anni (range 14 -88 anni). Lo studio è stato approvato da un local review board e il consenso informato è stato richiesto a tutti i pazienti.

Sono stati inclusi nello studio i pazienti con i seguenti criteri:

- ✓ età \geq 18 anni;
- ✓ diagnosi di PM/DM basata sui criteri di Bohan e Peter [1,2];
- ✓ presenza di anticorpi anti-Jo1 identificati con tecnica di immunodiffusione.

Sono stati invece esclusi i pazienti con i seguenti criteri:

- ✓ diagnosi di miosite a corpi inclusi;
- ✓ presenza di neoplasie;
- ✓ presenza di un'altra malattia infiammatoria del tessuto connettivo (CTD) o con un profilo anticorpale indicante un'altra CTD.

I pazienti eleggibili sono stati poi suddivisi in base alla terapia che avevano ricevuto per l'ILD. Sono stati identificati due gruppi di trattamento: il primo gruppo trattato con boli ad infusione di ciclofosfamide e steroidi, ed il secondo con ciclosporina A e steroidi.

Infine è stata valutata una HRCT di follow up ad 1 anno.

Raccolta dati clinici e radiologici

I dati relativi ai pazienti inclusi nello studio sono stati raccolti con una procedura standardizzata. Sono stati registrati i dati alla prima visita presso il Dipartimento di Reumatologia dell'Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano. In particolare, sigla identificativa, dati clinici (età, sesso, fumo, perdita di peso, febbre, presenza di debolezza muscolare, mialgia, rash cutaneo, disfagia, artrite, artralgie, fenomeno di Raynaud, tosse e dispnea), la radiografia del torace e i parametri delle prove di funzionalità polmonare.

Protocollo HRCT

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad HRCT presso l'Istituto Ortopedico Gaetano Pini di Milano, mediante un apparecchio TC 16 strati (Somaton Sensation 16, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany).

Tutte le scansioni del torace sono state acquisite con scansione caudo-craniale, al termine di un'inspirazione profonda (corrispondente alla capacità polmonare totale), senza utilizzo del mezzo di contrasto.

I parametri di scansione erano rispettivamente: collimazione 0.75 mm, 120 kV, 30 mAs, tempo di rotazione 0.5 s, pitch 1.5 e sezioni di 1 mm di spessore e recon increment di 0.5 mm.

Analisi delle immagini HRCT

Tutte le immagini sono state analizzate da un radiologo, non a conoscenza della diagnosi nè del quadro clinico.

I criteri diagnostici utilizzati per la diagnosi di ILD erano basati sulla classificazione dell'American Thoracic Society and European Respiratory Society [51].

Tutte le immagini sono state analizzate al fine di individuare: opacità lineari irregolari (ispessimento irregolare dei setti interlobulari), consolidazioni, opacità a densità ground glass, honeycombing, bronchiectasie da trazione e bronchiolectasie.

In particolare in presenza di caratteristiche di imaging suggestive per ILD, veniva specificata la sede e la predominanza del pattern HRCT.

La presenza di ogni pattern fu classificata (-), (+) e (++), a seconda dell'estensione di uno specifico pattern all'HRCT, in particolare:

- ✓ (-) = 0%;
- ✓ (+) = tracce fino al 10%
- ✓ (++) = più del 10%.

Un pattern classificato come (++) corrispondeva al pattern principale.

Analisi statistica

L'analisi statistica si è basata sul calcolo degli intervalli di confidenza esatti (EIC) utilizzati per valutare l'associazione di variabili su piccoli campioni e la probabilità di peggioramento a 1 anno. Gli EIC sono stati infatti calcolati per confrontare i quadri HRCT al basale e dopo 1 anno in tutti i pazienti e per confrontare la risposta terapeutica nei due gruppi di pazienti trattati per l'ILD con ciclofosfamide o ciclosporina.

RISULTATI

Revisione della letteratura su PM/DM e HRCT

I risultati degli studi pubblicati sui quadri HRCT nei pazienti con PM/DM, in particolare con anticorpi anti-Jo1 positivi sono riportati nelle tabelle 3 e 4.

Una serie di studi hanno valutato la presenza di coinvolgimento polmonare (Tabella 3), ma nonostante siano stati identificati casi di ILD, solo alcuni degli studi identificati descrivono chiaramente il metodo utilizzato per classificare il quadro HRCT. Questo ha reso difficile confrontare i risultati dei vari studi.

Nella tabella 4 sono mostrati gli studi che descrivono i quadri HRCT nei pazienti con PM/DM e anticorpi anti-Jo1 positivi. Come si può vedere, Fathy et al. [52] ha utilizzato una scala arbitraria per interpretare i risultati, mentre di tutti gli studi che descrivono anomalie morfologiche, solo due [15,53] riportano le caratteristiche HRCT suggerendo il quadro polmonare come UIP (n = 11), NSIP (n = 23) o COP (n = 3).

Quattro studi hanno utilizzato l'HRCT per seguire un totale di 60 pazienti: 33 (55%) hanno mostrato un quadro stabile nel tempo, quattro (6,7%) un miglioramento, 15 (25%) sono peggiorati, e otto pazienti sono deceduti durante il follow-up.

Caratteristiche della casistica studiata

Sono stati individuati 131 pazienti con un quadro di MII tra i quali le diagnosi erano suddivise come segue: DM (n=43), DM amiotopica (n= 1), DM paraneoplastica (n=2), sindrome da overlap (n=10), PM (n=75).

Di questi 131 pazienti, solo 23 pazienti (17,55%) presentavano positività per gli anticorpi anti-Jo 1. Le loro diagnosi erano: sindrome da overlap artrite reumatoide/ sclerosi sistemica/PM (n=1), artrite reumatoide/PM (n=1); DM (n=2) e PM (n=19). Infine solo 15 pazienti (11,45%) di sesso femminile (età media 47 anni; range 19-66 anni) affette da PM risultavano eleggibili per lo studio in quanto mostravano in associazione la positività per gli anticorpi anti-Jo1 ed un quadro di ILD (Tabella 5).

I test di funzionalità polmonare eseguiti in 10 dei 15 pazienti (66,6%) mostravano modificazioni tipicamente di tipo restrittivo, con una riduzione della della capacità vitale forzata (FVC normale > 80%) e della con riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) in tutti i pazienti.

Quadri HRCT nella casistica studiata

L'analisi delle immagini dell'HRCT (Figure 1-5) basale ha evidenziato le seguenti alterazioni parenchimali:

- ✓ opacità lineari irregolari in 15 soggetti (100%)
- ✓ ground glass in 8 soggetti (53%)
- ✓ consolidazioni in 1 soggetti (6,6%)
- ✓ honeycombing in 4 soggetti (26,6%)
- ✓ ispessimento dei setti in 7 soggetti (46,6%)
- ✓ bronchiectasie da trazione in 3 soggetti (20%)

La sede delle alterazioni parenchimali è risultata la seguente:

- ✓ lobi inferiori in 11 soggetti (73,3%)
- ✓ periferica in 1 soggetto (6,6%)
- ✓ lobi inferiori e periferica in 3 soggetti (20%)

I 15 pazienti sono stati poi suddivisi nei due gruppi di trattamento (Tab. 6 e 7): il primo gruppo (n=8) è stato sottoposto ad un trattamento con boli di ciclofosfamide e steroidi, mentre il secondo gruppo (n=7) è stato trattato con ciclosporina A e steroidi.

L'HRCT di follow up ad 1 anno ha evidenziato nel primo gruppo (vedi Tabella 6) un quadro stabile in 3 pazienti, un paziente è stato perso nel follow up ed infine in 4 pazienti è stato evidenziato un peggioramento (in un paziente è stata descritta una maggiore estensione dell'honeycombing, in due pazienti un aumento delle aree a densità ground glass, ed infine in un caso incremento delle opacità lineari irregolari).

Nel secondo gruppo di trattamento (Tabella 7) il quadro HRCT ad 1 anno di follow up appariva stabile in 1 paziente, un paziente risultava perso nel follow up e 5 pazienti mostravano un peggioramento (due pazienti rispettivamente per comparsa e per aumento dell'estensione dell'honeycombing, un paziente per aumento delle aree a densità ground glass ed infine due pazienti per incremento delle opacità lineari irregolari).

L'analisi statistica ha evidenziato che in 12 dalla diagnosi l'ILD è peggiorato in 9 soggetti (60%), ECI 32-84. Il quadro HRCT è rimasto stabile in 4, mentre 2 pazienti sono stati persi al follow up.

7 di 15 pazienti sono stati trattati con ciclosporina A, dopo 1 anno di terapia il quadro HRCT di 5 soggetti è peggiorato (71%, ECI 0.29-0.96). L'ILD è peggiorata anche in 4 di 8 soggetti trattati con ciclofosfamide (50%). L'evoluzione del quadro HRCT non era significativamente diverso nei due gruppi (odds ratio 0.43; 95%, ECI 0.03–5.03; p=0.61).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Numerosi studi hanno indagato l'associazione tra ILD e MII [16,27,28,36,52-71], ma la maggior parte di questi studi erano retrospettivi (70,4%) e, soprattutto, hanno indagato le caratteristiche istologiche, o HRCT o variazioni dei test di funzionalità polmonare, piuttosto che i potenziali effetti dei farmaci usati per trattare ILD. Inoltre, diversi tipi di coinvolgimento polmonare sono stati identificati nei pazienti Jo-1 positivi, e solo quattro studi hanno valutato la risposta al trattamento mediante HRCT [52-54,74]. Infine non sono mai stati pubblicati studi clinici randomizzati.

Considerato il ruolo fondamentale di HRCT nella valutazione coinvolgimento polmonare, la mancanza di criteri standardizzati per la diagnosi di ILD rende il confronto difficile: solo nove su 27 studi ha descritto il metodo utilizzato per classificare i reperti HRCT in dettaglio [16,27,28,36,52-71].

La frequenza osservata della positività degli anticorpi anti-Jo1 nei pazienti con MII varia tra il 20-30%, mentre oltre il 70% dei pazienti con anticorpi Jo1 aveva ILD [28,68,52], questi risultati sono stati confermati nella nostra coorte di pazienti.

Studi precedenti hanno dimostrato che le anomalie più frequenti riscontrate all'HRCT sono le opacità lineari e l'attenuazione a vetro smerigliato, con nido d'ape può essere osservata fino nell'8% dei pazienti. Tutti i nostri pazienti hanno mostrato all'HRCT irregolari opacità lineari, aree di attenuazione a vetro smerigliato sono state trovate in quasi il 50% dei casi, e nel 26,6% a nido d'ape. Le anomalie HRCT sono state osservate principalmente nei lobi inferiori, e questo è in linea con i risultati di studi precedenti.

Studi più recenti hanno evidenziato il fatto che, nonostante l'uso comune di steroidi e vari agenti immunosoppressivi, non esiste ancora un regime terapeutico testato in

modo prospettico per la PM/DM con interessamento polmonare tipo ILD [76-78]. I corticosteroidi sono usati principalmente in maniera empirica, e rimangono lo standard di cura per il trattamento iniziale ILD. E' stato riscontrato che la ciclofosfamide è potenzialmente efficace nello stabilizzare la funzione polmonare nei pazienti con malattia progressiva, e la ciclosporina è stata utilizzata con successo in altri casi [76-78].

Studi precedenti in cui l'ILD è stata seguita per mezzo di HRTC hanno trovato un miglioramento del 6,7%, stabilizzazione in 46,7% e un peggioramento nel 15% dopo la terapia con corticosteroidi o immunosoppressori [15,74,66,73]. In questo studio, è stato riscontrato che il 26,6% dei pazienti è rimasto stabile dopo 12 mesi di trattamento immunosoppressivo, e il 60% era peggiorato, non c'è stato nessun caso di miglioramento.

In conclusione, i risultati di questo studio confermano che la ILD è una manifestazione comune e precoce nei pazienti con PM e anticorpi anti-Jo1 positivi. Nei primi dodici mesi di terapia, la maggior parte dei pazienti ha mostrato un peggioramento HRTC della ILD indipendentemente dal tipo di trattamento immunosoppressivo che hanno ricevuto ciclofosfamide o ciclosporina A.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bohan A, Peter JB. Polymyositis/dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292(7): 344-7.
- 2) Bohan A, Peter JB. Polymyositis/dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292(8): 403-407.
- 3) Targoff IN, Miller FM, Medsger TA, et al. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 527-35.
- 4) Kamei H. Intracellular localization of histidyl-tRNA synthetase/Jo-1 antigen in T24 cells and some other cells. *J Autoimmun* 2004;22:201–10.
- 5) Miller FW, Waite KA, Biswas T, Plotz PH. The role of an autoantigen, histidyl-tRNA synthetase in the induction and maintenance of autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9933–7.
- 6) Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26:459–467.
- 7) Schwarz MI. Pulmonary and cardiac manifestations of polymyositis-dermatomyositis. *J Thorac Imaging* 1992;7: 46–54.
- 8) Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J, et al. Anti-Jo-1 antibody: a marker for myositis with interstitial lung disease. *Br Med J* 1984;289(21):151-2.
- 9) Yoshida S, Azikuki M, Mimori T, et al. The precipitating antibody to an acidic nuclear protein antigen, the Jo-1, in connective tissue diseases. A marker for a subset of polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 1983;26:604-11.

- 10) Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthr Rheum* 1996; 26:459-67.
- 11) Targoff IN, Plotz PH. The autoantibody system: anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies. In: WJ vanVenrooij and RN Maini, eds. *Manual of biological markers of disease*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1996. C6.1:1-12.
- 12) Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1980; 23:881-8.
- 13) Marguerie C, Bunn CC, Beynon HLC, Bernstein RM, Hughes JM, So AK, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 1990;77(282): 1019-38.
- 14) Targoff IN, Autoantibodies and their significance in myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10(4): 333-40.
- 15) Mileti LM, Streck ME, Niewold TB, Curran JJ, Sweiss NJ. Clinical characteristics of patients with anti-Jo-1 antibodies: a single center experience. *J Clin Rheumatol* 2009; 15(5):254-5.
- 16) Vancsa A, Csipo I, Nemeth J, Devenyi K, Gergely L, Danko K. Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. *Rheumatol Int* 2009;29(9):989-94.
- 17) Perret L, Salani I, Rivier G, et al. Anti-synthetase syndrome: a special subgroup of idiopathic inflammatory myopathies. Apropos of 3 case reports. *Praxis* 1996; 85(16): 508-12.
- 18) Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(6): 633-8.

- 19) Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(6): 701-6.
- 20) Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Muñoz-Gall X, et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. *Lupus* 2005;14(7): 534-42.
- 21) Dauriat G, Stern JB, Similowski T, et al. Acute respiratory failure due to diaphragmatic weakness revealing a polymyositis. *Eur J Intern Med* 2002;13:203–205.
- 22) Grateau G, Roux ME, Franck N, et al. Pulmonary hypertension in a case of dermatomyositis. *J Rheumatol* 1993;20:1452–1453.
- 23) Schumacher HR, Schimmer B, Gordon GV, et al. Articular manifestations of polymyositis and dermatomyositis. *Am J Med* 1979;67(2):287-92.
- 24) Olsen GN, Swenson EW. Polymyositis and interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1972;105(4):611-7.
- 25) Duncan PE, Griffin JP, Garcia A, et al. Fibrosing alveolitis in polymyositis. A review of histologically confirmed cases. *Am J Med.* 1974 Oct;57(4):621-6.
- 26) Yang Y, Fujita J, Tokuda M, et al. Chronological evaluation of the onset of histologically confirmed interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Intern Med* 2002;41:1135–1141.
- 27) Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1182–1185.
- 28) Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002;47:614–622.

- 29) Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud- Gaubert M, et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 2003;22:245–250.
- 30) Evans J. Antinuclear antibody testing in systemic autoimmune disease. *Clin Chest Med* 1998;19:613–625.
- 31) Lee CS, Chen TL, Tzen CY, et al. Idiopathic inflammatory myopathy with diffuse alveolar damage. *Clin Rheumatol* 2002;21:391–396.
- 32) Frazier AR, Miller RD. Interstitial pneumonitis in association with polymyositis and dermatomyositis. *Chest* 1974; 65(4):403-7.
- 33) Schwarz MI, Matthay RA, Sahn SA, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: analysis of six cases and review of the literature. *Medicine* 1976 ;55(1):89-104
- 34) Fergusson RJ, Davidson NM, Nuki G, et al. Dermatomyositis and rapidly progressive fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983;38(1):71-2.
- 35) Dickey BF, Myers AR. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum* 1984;14(1):60-76.
- 36) Mayberry JP, Primack SL, Muller NL. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high- resolution CT findings. *Radiographics* 2000; 20:1623-1635.
- 37) Verschakelen JA. The role of high-resolution computed tomography in the work-up of interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16(5): 503-10.
- 38) Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8): 904-10.

- 39) Wells AU. High-resolution computed tomography in the diagnosis of diffuse lung disease: a clinical perspective. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24(4): 347-56.
- 40) Akira M, Hara H, Sakatani M. Interstitial lung disease in association with polymyositis-dermatomyositis: long-term follow-up CT evaluation in seven patients. *Radiology* 1999;210(2):333-8.
- 41) Ikezoe J, Johkoh T, Kohno N, et al. High-resolution CT findings of lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Thorac Imaging*. 1996;11 (4):250-9.
- 42) Bunch TW, Tancredi RG, Lie JT. Pulmonary hypertension in polymyositis. *Chest* 1981;79(1):105-7.
- 43) Schwarz MI, Sutarik JM, Nick JA, et al. Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. A primary manifestation of polymyositis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6):2037-40.
- 44) Arakawa H, Yamada H, Kurihara Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis: serial high-resolution CT findings and functional correlation. *Chest*. 2003 Apr;123(4):1096-103.
- 45) Mino M, Noma S, Taguchi Y, et al. Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis: sequential evaluation with CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Jul;169(1):83-7.
- 46) Johkoh T, Ikezoe J, Kohno N, et al. High -resolution CT and pulmonary function tests in collagen vascular disease: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol* 1994;18(2):113-21

- 47) Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994 ;18(2): 136-47.
- 48) Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am Rev Respir Dis.* 1990s;141(3):727-33.
- 49) Katzenstein AI, Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease, 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders, 1997
- 50) Lakhanpal S, Lie JT, Conn DL, Martin WJ 2nd. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis: a clinicopathological analysis of 65 autopsy cases. *Ann Rheum Dis* 1987 Jan;46(1):23-9.
- 51) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 165(2): p. 277-304.
- 52) Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J Rheumatol* 1998;25(7):1336-43.
- 53) Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:297–301. 181

- 54) Spath M, Schroder M, Schlotter-Weigel B, Walter MC, Hautmann H, Leinsinger G, et al. The long-term outcome of anti-Jo-1-positive inflammatory myopathies. *J Neurol* 2004;251(7):859-64.
- 55) Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2439-46.
- 56) Kang EH, Lee EB, Shin KC, Im CH, Chung DH, Han SK, Song YW. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(10):1282-6.
- 57) Yamasaki Y, Yamada H, Nozaki T, Akaogi J, Nichols C, Lyons R, et al. Unusually high frequency of autoantibodies to PL-7 associated with milder muscle disease in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006;54(6):2004-9.
- 58) Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, Iaccarino L, Bendo R, Briani C, et al. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity* 2006;39(3):217-21.
- 59) Mielnik P, Wiesik-Szewczyk E, Olesinska M, Chwalinska-Sadowska H, Zabek J. Clinical features and prognosis of patients with idiopathic inflammatory myopathies and anti-Jo-1 antibodies. *Autoimmunity* 2006;39(3):243-7.
- 60) Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, Imura Y, Fujita Y, Kawabata D, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006;39(3):233-41.

- 61) Lange U, Piegsa M, Muller-Ladner U, Strunk J. Anti-Jo-1 antibody positive polymyositis – successful therapy with leflunomide. *Autoimmunity* 2006;39(3): 261-4.
- 62) La Corte R, Lo Monaco A, Locaputo A, Dolzani F, Trotta F. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity* 2006;39(3):249-53.
- 63) Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(1): 124-30.
- 64) Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(5):842-5.
- 65) Franzolini N, Quartuccio L, De Marchi G, De Vita S. Efficacy of ab initio immunosuppressive therapy and steroid-sparing effect in interstitial lung disease associated with antisynthetase antibody syndrome. *Reumatismo* 2007;59(3):202-8.
- 66) Matsushita T, Fujimoto M, Hasegawa M, Tanaka C, Kumada S, Ogawa F, et al. Clinical evaluation of anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies in Japanese patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* 2007;34(5):1012-8.
- 67) Fathi M, Vikgren J, Boijesen M, Tylen U, Jorfeldt L, Tornling G, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology. *Arthritis Rheum* 2008;59(5): 677-85.

- 68) Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax* 2008;63(1):53-9.
- 69) Richards TJ, Eggebeen A, Gibson K, Yousem S, Fuhrman C, Gochuico BR, et al. Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):2183-92.
- 70) Barbasso Helmers S, Englund P, Engstrom M, Ahlin E, Fathi M, Janciauskiene S, et al. Sera from anti-Jo-1-positive patients with polymyositis and interstitial lung disease induce expression of intercellular adhesion molecule 1 in human lung endothelial cells. *Arthritis Rheum* 2009;60(8):2524-30.
- 71) Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(8):968-71.
- 72) Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, Takahashi M, Kaji K, Fujimoto M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern Med* 2010;49(5):361-9.
- 73) Dugar M, Cox S, Limaye V, Blumbergs P, Roberts-Thomson PJ. Clinical heterogeneity and prognostic features of South Australian patients with anti-synthetase autoantibodies. *Intern Med J* 2011;41(9):674-9
- 74) Taggart AJ, Finch MB, Courtney PA, Gormley GJ. Anti Jo-1 myositis. Mechanic's hands and interstitial lung disease. *Ulster Med J* 2002;71(1):68-71.
- 75) Schmidt WA, Wetzel W, Friedlander R, Lange R, Sorensen HF, Lichey HJ, et al. Clinical and serological aspects of patients with anti-Jo-1 antibodies – an evolving spectrum of disease manifestations. *Clin Rheumatol* 2000;19(5):371-7.

- 76) Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 2010;138(6):1464-74.
- 77) Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev* 2011 Jun 28 [Epub ahead of print].
- 78) Danieli MG, Pettinari L, Moretti R, Logullo F, Gabrielli A. Subcutaneous immunoglobulin in polymyositis and dermatomyositis: a novel application. *Autoimmun Rev* 2011;10(3):144-9.

TABELLE E FIGURE

Tabella 1. Criteri di Bohan e Peter per la diagnosi di polimiosite e dermatomiosite [1,2]. La diagnosi di PM è certa quando sono presenti 4 criteri, probabile con 3 criteri e possibile con 2 criteri (sempre senza il rash). La diagnosi di DM è certa quando sono presenti 3 o 4 criteri, probabile con 2 criteri e possibile con 1 criterio (sempre in presenza di rash).

Criteri di Bohan e Peter	
1	Debolezza simmetrica ed ingravescente della muscolatura prossimale dei cingoli pelvici, dei muscoli flessori anteriori del collo, con o senza disfagia o interessamento dei muscoli respiratori
2	Biopsia muscolare con evidenza di necrosi delle fibre di tipo I e II, fagocitosi, fenomeni rigenerativi con basofilia, presenza nel sarcolemma di nuclei grandi, nucleoli prominenti, atrofia perifascicolare, alterazione del diametro delle fibre, essudato infiammatorio spesso perivascolare
3	Aumento degli enzimi muscolari (CK, aldolasi, LDH, transaminasi)
4	Presenza all'elettromiografia della triade di anomalie con: potenziali brevi piccoli polifasici, fibrillazioni, onde positive a dente di sega, scariche bizzarre ripetitive ad alta frequenza
5	Interessamento cutaneo indicativo per dermatomiosite, presenza di un rash eliotropo con edema periorbitale, dermatite al dorso delle mani (Gottron), al viso e al collo

Tabella 2. Criteri di Targoff [3]. La diagnosi di miopatie idiopatiche infiammatorie è certa se sono presenti almeno 4 criteri, probabile con 3 e possibile con 2 criteri.

Criteri proposti per la diagnosi delle miopatie idiopatiche infiammatorie	
1	Debolezza simmetrica della muscolatura prossimale
2	Aumento dei livelli sierici degli enzimi muscolari (CK, aldolasi, AST, ALT, LDH)
3	Alterazioni dell'elettromiografia con alterazioni dei potenziali di unità motoria, fibrillazioni, onde appuntite.
4	Biopsia muscolare caratterizzata da infiltrato infiammatorio e degenerazione, rigenerazione o atrofia perifascicolare
5	Positività degli anticorpi specifici per le miositi
6	Rash cutaneo tipico della DM e segno di Gottron

Tabella 3. Sintesi degli studi inclusi nella revisione della letteratura sulla malattia polmonare interstiziale valutata mediante HRCT nei pazienti con miopatie infiammatorie e in pazienti con anticorpi anti-Jo1.

Bibliografia	Disegno dello studio	No. di pazienti	No. di pazienti anti-Jo1+	No. di pazienti anti-Jo1+ con ILD	Valutazione HRCT
Marie <i>et al</i> [52]	retrospettivo	55 PM/DM	6	3	descrittiva
Douglas <i>et al</i> [27]	retrospettivo	50 PM/DM	19	19	score arbitrario
Marie <i>et al</i> [28]	retrospettivo	156 PM/DM	15	11	descrittiva
Taggart <i>et al</i> [36]	case report	3 IIMs	3	3	descrittiva
Fathi <i>et al</i> [53]	retrospettivo	17 PM/DM	4	4	score arbitrario
Spath <i>et al</i> [54]	prospettico	12 IIMs	12	9	descrittiva
Wilkes <i>et al</i> [55]	retrospettivo	12 PM/DM	12	12	non specificata
Kang <i>et al</i> [56]	retrospettivo	72 PM/DM	6	6	descrittiva
Yamasaki <i>et al</i> [57]	retrospettivo	36 PM/DM	22	8	non specificata
Ghirardello <i>et al</i> [58]	retrospettivo	74 PM/DM	22	17	non specificata
Mielnik <i>et al</i> [59]	retrospettivo	41 IIMs	14	9	non specificata
Yoshifuji <i>et al</i> [60]	retrospettivo	74 PM/DM	6	6	non specificata
Lange <i>et al</i> [61]	case report	2 PM	2	2	descriptive
La corte <i>et al</i> [62]	prospettico	69 PM/DM	21	17	score arbitrario [51]
Yamasaki <i>et al</i> [63]	retrospettivo	17 PM/DM	4	4	descrittiva [50]
Sato <i>et al</i> [64]	retrospettivo	120 PM/DM	22	20	descrittiva

Bibliografia	Disegno dello studio	No. di pazienti	No. di pazienti anti-Jo1+	No. di pazienti anti-Jo1+ con ILD	Valutazione HRCT
Franzolini <i>et al</i> [65]	retrospettivo	5 PM/DM	5	5	descrittiva
Matsushita T <i>et al</i> [66]	retrospettivo	55 DM	3	3	non specificata
Fathi <i>et al</i> [67]	prospettico	23 PM/DM	6	6	descrittiva
Tillie-Leblond <i>et al</i> [68]	retrospettivo	49 IIMs	32	32	descrittiva [75]
Richards <i>et al</i> [69]	retrospettivo	683 IIMs	90	77	descrittiva
Barbasso <i>et al</i> [70]	prospettico	29 PM/DM	10	10	descrittiva [58]
Sem <i>et al</i> [71]	retrospettivo	10 PM/DM	9	9	descrittiva [60]
Váncsa <i>et al</i> [16]	prospettico	22 PM/DM 5 Overlap	22 5	14 5	score arbitrario [62]
Mileti <i>et al</i> [15]	retrospettivo	15 PM/DM	15	14	descrittiva
Koreeda <i>et al</i> [72]	retrospettivo	14 PM/DM	10	10	descrittiva [75]
Dugar <i>et al</i> [73]	retrospettivo	28 PM/DM 10 Overlap	23 4	8 4	non specificata

* HRCT: high-resolution computed tomography; ILD: interstitial lung disease; PM/DM: poli/dermatomiosite; IIMs: idiopathic inflammatory myopathies.

Tabella 4. Studi inclusi nella revisione della letteratura sui quadri HRCT in pazienti con polimiosite/dermatomiosite con anticorpi anti-Jo1 positivi.

Bibliografia	No. di pazienti anti-Jo1+ con ILD	Tipo di valutazione HRCT	ILD con HRCT al basale	HRCT follow-up (mesi)	decorso dell'ILD alla HRCT
Marie <i>et al</i> [52]	3	descrittiva	3 ground glass	---	non eseguito
Taggart <i>et al</i> [74]	3	descrittiva	1 ground glass e fibrosi, 2 fibrosi	---	non eseguito
Fathi <i>et al</i> [53]	4	scala arbitraria per il pattern reticolare	Grado di pattern reticolare: 2 pts lieve; 2 pts moderato	---	non eseguito
Spath <i>et al</i> [54]	9	descrittiva	9 fibrosi	46-127	7 stabile, 2 migliorato
Lange <i>et al</i> [61]	2	descrittiva	2 fibrosi bilaterale e infiltrati alveolari	---	non eseguito
Franzolini <i>et al</i> [65]	5	descrittiva	1 ground glass; 3 fibrosi; 1 entrambi	24	5 stabile
Tillie-Leblond <i>et al</i> [68]	32	descrittiva [75]	14 ground glass, 12 consolidazione basale, 6 ispessimento settale, 12 linee irregolari, 2 bronchiectasie da trazione, 2 honeycombing, 2 effusioni pleuriche, 2 adenopatia	12-142	17 stabile, 8 peggiorati, 6 morti
Richards <i>et al</i> [69]	77	descrittiva	20 ground glass, 15 bronchiectasie, 6 honeycombing, 13 distorsione arco	---	non eseguito

Bibliografia	No. di pazienti anti-Jo1+ con ILD	Tipo di valutazione HRCT	ILD con HRCT al basale	HRCT follow-up (mesi)	decorso dell'ILD alla HRCT
Mileti <i>et al</i> [15]	14	descrittiva	8 NSIP, 6 fibrosi	5-156	4 stabile, 1 morto, 2 migliorati, 7 peggiorato

* HRCT: high-resolution computed tomography; ILD: interstitial lung disease; NSIP: non-specific interstitial pneumonitis.

Tabella 5. Principali caratteristiche dei pazienti studiati con poli/dermatomiosite e anticorpi anti-Jo1 positivi.

Casi	Età (anni)	Sesso	PM/DM	Durata dei sintomi (mesi)	Sintomi alla diagnosi	Anti-Jo1	HRCT	Terapia
1	58	F	PM	3	Artralgie, dispnea, debolezza muscolare	+	+	CYC boli + steroide
2	64	F	PM	2	debolezza muscolare	+	+	Boli di steroide
3	54	F	PM	4	Artralgie, debolezza muscolare	+	+	CsA + boli di steroide
4	20	F	PM	2	Artralgie, febbre, fen. Raynaud, debolezza muscolare	+	+	CsA + boli di steroide
5	19	F	PM	48	Artrite, dispnea, fen. Raynaud, debolezza muscolare	+	+	CsA + boli di steroide
6	51	F	PM	3	rash, debolezza muscolare	+	+	CYC boli + steroide
7	53	F	PM	6	Artrite, dispnea, fen. Raynaud, debolezza muscolare	+	+	CYC boli + steroide
8	43	F	PM	5	Artralgie, dispnea, fen. Raynaud, debolezza muscolare	+	+	CYC boli + steroide
9	46	F	PM	4	Artralgie, dispnea, tosse, debolezza muscolare	+	+	CYC pulses + steroid

Casi	Età (anni)	Sesso	PM/DM	Durata dei sintomi (mesi)	Sintomi alla diagnosi	Anti-Jo1	HRCT	Terapia
10	61	F	PM	12	Artralgie, dispnea, debolezza muscolare	+	+	CsA + boli di steroide
11	58	F	PM	6	Dispnea, debolezza muscolare	+	+	CYC in boli + steroide
12	35	F	PM	3	Artralgia, dispnea, tosse, debolezza muscolare	+	+	boli di steroide
13	57	F	PM	4	Artralgie, febbre, fen. Raynaud	+	+	CYC in boli + steroide
14	25	F	PM	4	Artralgie, febbre, dispnea, fen. Raynaud, debolezza muscolare	+	+	CYC in boli + steroide
15	66	F	PM	3	Artralgie, fen. Raynaud, debolezza muscolare	+	+	Steroide

* PM/DM: poli/dermatomiosite; HRCT: high-resolution computed tomography; CYC: ciclofosfamide; CsA: ciclosporina A.

Tabella 6. Confronto mediante HRCT dell'interessamento polmonare nei pazienti con poli/dermatomiosite e anticorpi anti-Jo1 positivi, al basale e dopo 12 mesi di terapia con ciclofosfamide.

Casi T ₀ -T ₁₂	Distribuzione alla HRCT	quadri HRCT						Quadro generale T ₀ vs T ₁₂
		linee irregolari di opacità	Ground- glass	consolidazione basale	Honey- combing	Ispessimento settale	bronchiectasie da trazione/ bronchiolectasie	
1- T ₀	predominanza dei lobi inferiori	++	+	-	+	-	-	peggiorato
T ₁₂	predominanza dei lobi inferiori e periferia	++	-	-	++	-	-	
6- T ₀	predominanza dei lobi inferiori	+	-	-	-	+	-	peggiorato
T ₁₂	predominanza dei lobi inferiori e periferia	++	-	-	-	+	-	
7- T ₀	predominanza dei lobi inferiori	++	-	-	-	-	-	stabile
T ₁₂	predominanza dei lobi inferiori	++	-	-	-	-	-	
8- T ₀	predominanza dei lobi inferiori	+	+	-	+	-	-	stabile
T ₁₂	predominanza dei lobi inferiori	+	+	-	+	-	-	
9- T ₀	predominanza dei lobi inferiori	++	+	-	-	+	-	peggiorato
T ₁₂	predominanza dei lobi inferiori	++	++	-	-	+	-	
11- T ₀	predominanza della periferia	+	++	-	-	-	-	perso al followup
T ₁₂	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
13- T ₀	predominanza dei lobi inferiori	++	-	-	-	+	-	peggiorato
T ₁₂	predominanza dei lobi inferiori	++	++	+	-	+	-	
14- T ₀	predominanza dei lobi inferiori	+	-	-	++	-	-	stabile
T ₁₂	predominanza dei lobi inferiori	+	-	-	++	-	-	

* HRCT: high-resolution computed tomography; n.d.: non disponibile.

Tabella 7. Confronto mediante HRCT dell'interessamento polmonare nei pazienti con poli/dermatomiosite e anticorpi anti-Jo1 positivi, al basale e dopo 12 mesi di terapia con ciclosporina.

Casi T ₀ -T ₁₂	Distribuzione alla HRCT	quadri HRCT						Quadro generale T ₀ vs T ₁₂
		linee irregolari di opacità	Ground- glass	consolidazione basale	Honey- combing	ispessimento settale	bronchiectasie da trazione/ bronchiolectasie	
2- T ₀	predominanza dei lobi inferiori	+	-	++	-	+	+	peggiorato
T ₁₂	predominanza dei lobi inferiori	++	-	-	-	+	+	
3- T ₀	predominanza dei lobi inferiori	++	-	-	-	-	-	peggiorato
T ₁₂	predominanza dei lobi inferiori	++	-	-	+	-	-	
4- T ₀	predominanza dei lobi inferiori	++	-	-	-	+	-	peggiorato
T ₁₂	predominanza dei lobi inferiori e periferia	++	+	-	-	+	-	
5- T ₀	predominanza dei lobi inferiori e periferia	+	++	-	-	-	-	peggiorato
T ₁₂	predominanza dei lobi inferiori e periferia	++	-	-	-	+	-	
10- T ₀	predominanza dei lobi inferiori	++	+	-	-	+	-	perso al followup
T ₁₂	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
12- T ₀	predominanza dei lobi inferiori	+	++	-	+	-	+	peggiorato
T ₁₂	predominanza dei lobi inferiori	++	++	-	++	-	+	
15- T ₀	predominanza dei lobi inferiori e periferia	++	+	-	-	+	+	stabile
T ₁₂	predominanza dei lobi inferiori e periferia	++	+	-	-	+	+	

Figura 1. La scansione HRCT mostra alterazioni di tipo reticolare, ground-glass e honeycombing.

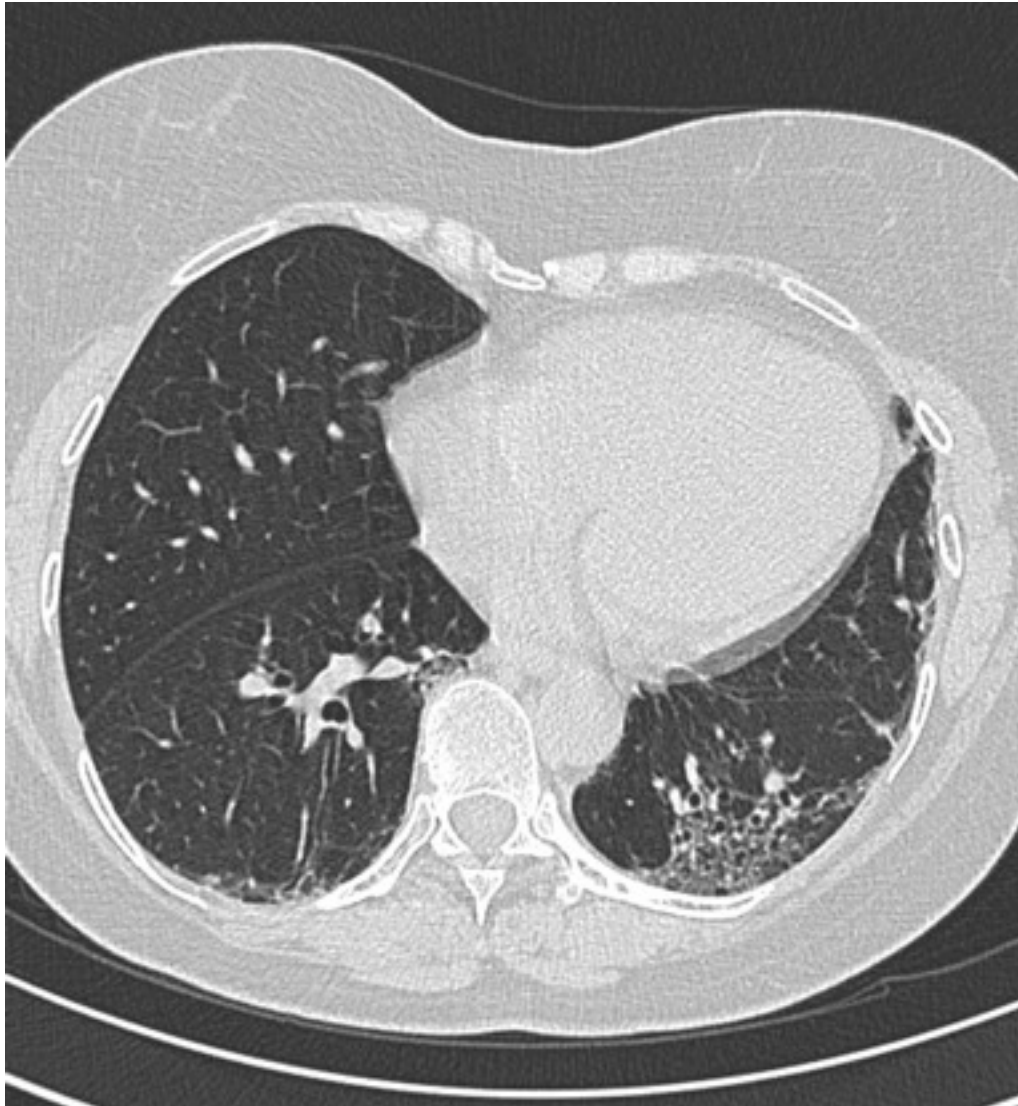


Figura 2. La scansione HRCT mostra aree di attenuazione a densità ground glass.

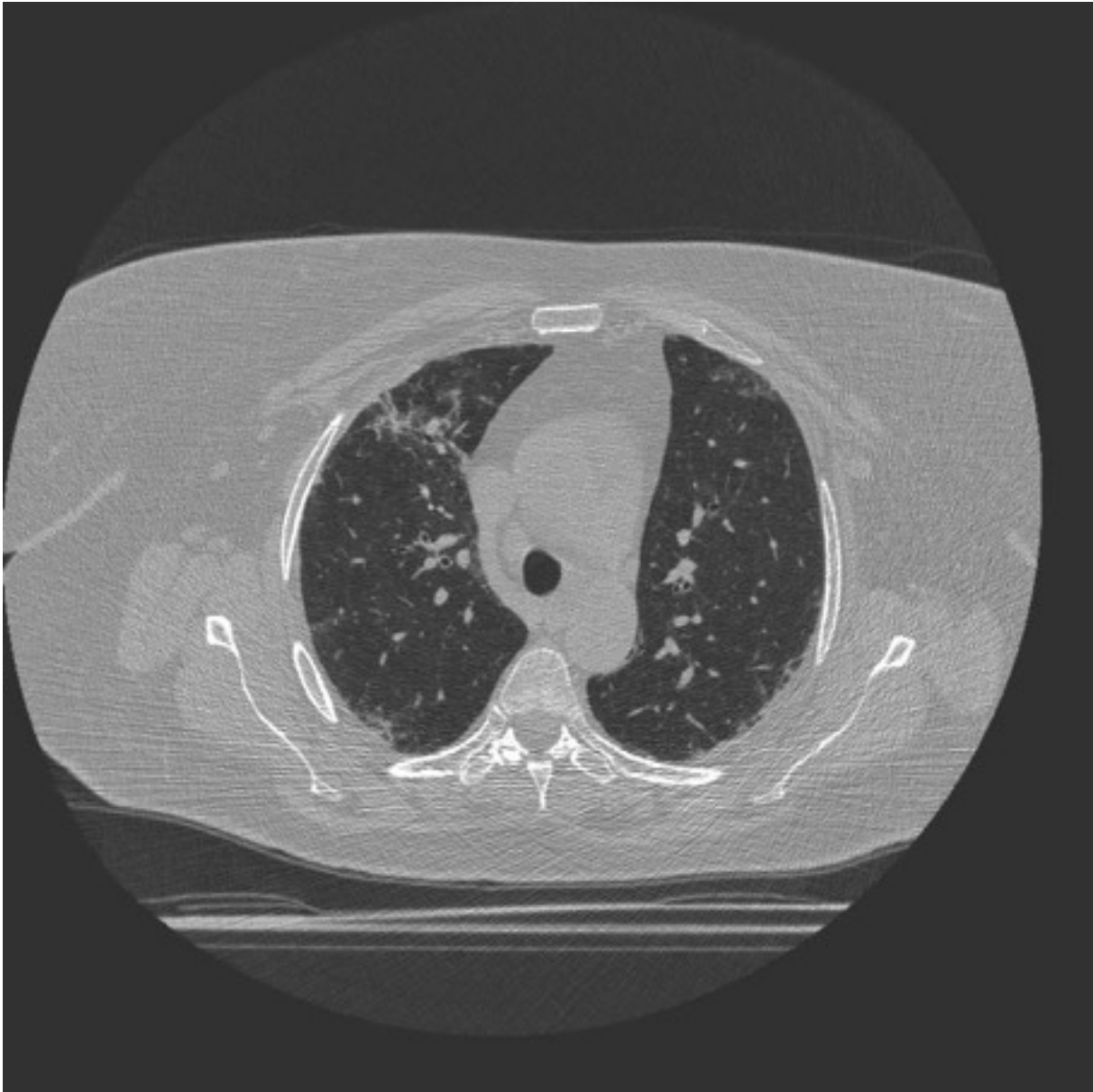


Figura 3. Una scansione HRCT condotta a livello dei lobi superiori mostra aree di attenuazione a densità ground glass.

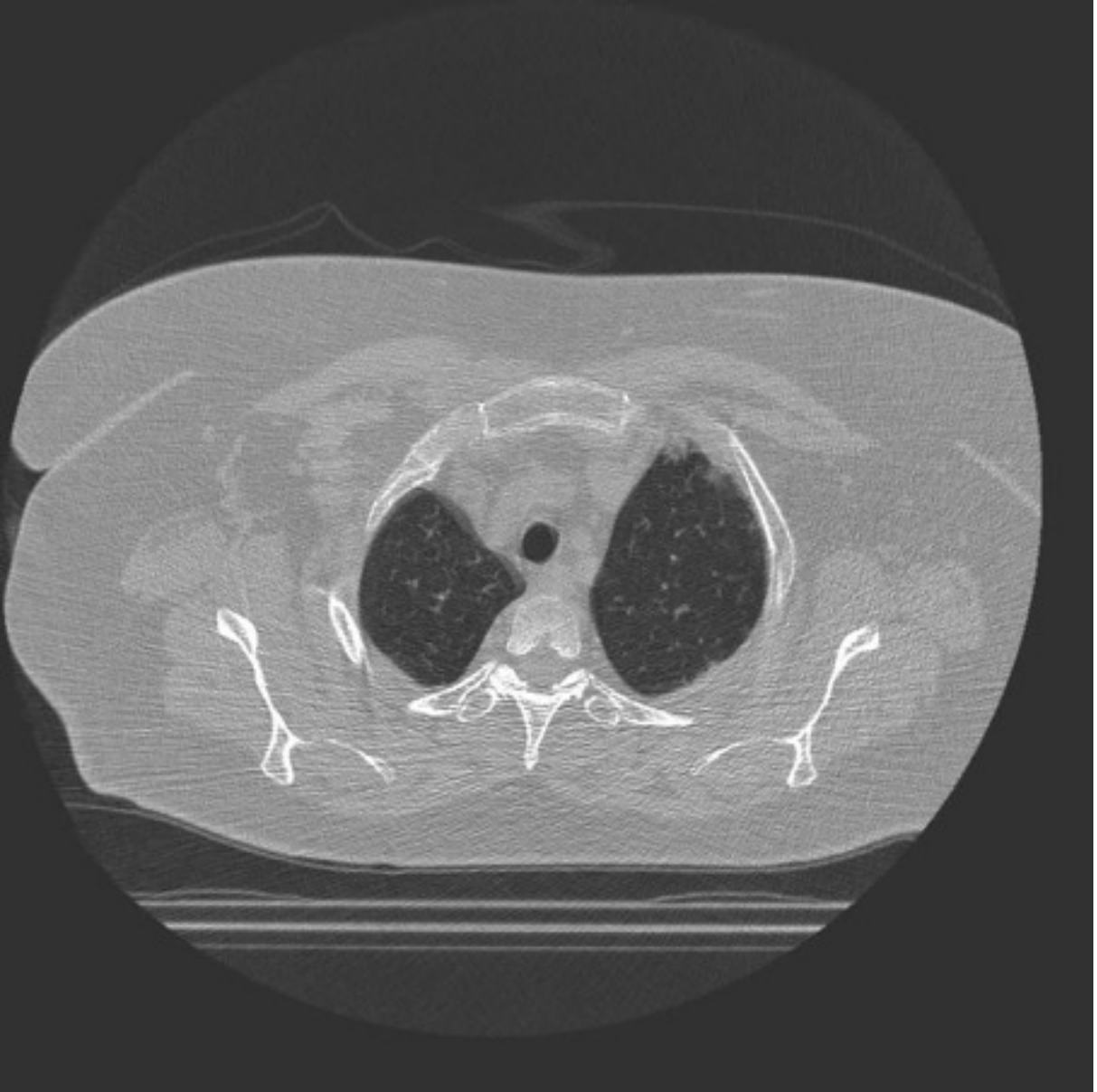


Figura 4. Una scansione HRCT mostra aree a densità ground glass prevalenti nelle regioni subpleuriche.



Figura 5. L'immagine HRCT mostra aree di attenuazione a densità ground glass ed alterazioni di tipo reticolare.



Questo studio ha portato alla pubblicazione del seguente articolo:

Interstitial lung disease outcomes by high-resolution computed tomography (HRCT) in Anti-Jo1 antibody-positive polymyositis patients: A single centre study and review of the literature.

Ingegnoli F, Lubatti C, Ingegnoli A, Boracchi P, Zeni S, Meroni PL.

Autoimmun Rev. 2011 Oct 1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21985773.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997211002060>