

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Manifestazioni polmonari delle malattie infiammatorie intestinali

Il 21-41% dei pazienti con malattie infiammatorie intestinali (IBD) svilupperà manifestazioni extra-intestinali. Queste si verificano comunemente a livello cutaneo, articolare e oculare, ma ci sono crescenti evidenze di compromissione polmonare, spesso non riconosciuta in quanto il più delle volte subclinica. Generalmente i pazienti con coinvolgimento polmonare sono asintomatici, ma ben il 37-55% presenta anomalie dei test di funzionalità polmonare o dell'*imaging* a livello toracico.

Nel trattamento dei pazienti affetti da IBD conosciute o sospette, i clinici devono sempre ricercare i sintomi respiratori, che spesso sono poco manifesti e che possono evolvere in morbilità significative (anche se in realtà esitano raramente in una malattia polmonare franca). Queste sono le **manifestazioni più comuni**:

- epiglottite
- stenosi subglottica
- tracheo-bronchite
- bronchiectasie
- bronchite cronica
- bronchite cronica suppurativa
- bronchiolite cronica
- infiltrati polmonari ed eosinofilia
- polmonite
- interstiziopatia
- noduli necrobiotici
- alveolite fibrosa
- pleurite.

#### Quali sono le cause?

I ricoveri per manifestazioni polmonari acute sono spesso associati a malattia intestinale attiva, ma anche all'uso dei farmaci utilizzati contro la malattia intestinale e, non ultimo, all'immobilità che può conseguire alla malattia intestinale e che può rappresentare un fattore di rischio non trascurabile.

Esistono diverse ipotesi sulle **connessioni intestino-polmone**.

- I polmoni e l'intestino derivano dalla stessa linea cellulare embrionale, hanno un epitelio con rivestimento di cellule colonnari, cellule caliceali e tessuto linfoide sotto-mucoso, che è una componente chiave della difesa della mucosa dell'ospite. A causa di queste caratteristiche embrionarie e anatomiche comuni, polmone e intestino possono sviluppare reazioni infiammatorie simili.
- La teoria dell'antigene condiviso si basa sul fatto che gli epiteli polmonari e intestinali sono esposti agli stessi antigeni, che possono indurre un'infiammazione simile in entrambi i sistemi. In modelli sperimentali l'esposizione dell'epitelio intestinale agli antigeni delle vie aeree ha portato a variazioni dei livelli di citochine e lesioni simili a quelle dell'epitelio polmonare esposto allo stesso antigene.
- Altre teorie si concentrano sull'impatto sistemico delle IBD: il sistema immunitario perde specificità e può invadere sia l'intestino che altri organi come il polmone.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Malattie polmonari da farmaci impiegati contro le IBD

Parecchi farmaci usati per trattare le IBD possono causare lesioni polmonari: sulfasalazina, mesalamina, azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, anti-TNF. È opportuno tenere alto il livello di guardia in queste condizioni.

La differenziazione tra malattia polmonare correlata a IBD e malattia iatrogena può essere molto difficile. In linea generale, la prima colpisce soprattutto le vie aeree, mentre la seconda è più probabile che dia lesioni parenchimali. Spesso, però, succede il contrario e per molti pazienti potrebbe rendersi necessario un campionamento dei tessuti per la diagnosi definitiva.

<b>Mesalamina e sulfasalazina</b>	
Manifestazione	Lesioni polmonari acute.
Inizio	Da 5 giorni a diversi anni dopo l'avvio delle terapie.
Presentazione	In genere dispnea, febbre e tosse non produttiva, ipossiemia lieve/severa.
Imaging e laboratorio	Spesso infiltrati bilaterali ed eosinofilia nel siero e/o nel liquido di lavaggio bronco-alveolare (BAL).
Istopatologia	Bronchiolite obliterante, infiltrati linfocitari interstiziali, alveolite linfocitaria, granulomi non necrotizzanti, polmonite eosinofila, bronchiolite obliterativa ipereosinofila.
Trattamento e decorso	La maggior parte dei pazienti ha un rapido miglioramento, con completo recupero dopo l'interruzione del farmaco, mentre altri richiedono steroidi sistemici.
<b>Azatioprina e 6-mercaptopurina (6MP)</b>	
Inizio	Entro 1- 4 mesi dall'inizio del trattamento (soprattutto azatioprina).
Presentazione	Febbre, tosse secca, dispnea e ipossiemia. Si può manifestare un deterioramento rapido e grave, con più casi che richiedono ventilazione meccanica.
Istopatologia	Polmonite interstiziale, bronchiolite obliterante con polmonite da organizzazione o danno alveolare diffuso.
Trattamento e decorso	Interruzione del trattamento, spesso combinato con steroidi sistemici. Dato il rischio di grave insufficienza respiratoria, la soglia per considerare l'inizio del trattamento deve essere bassa. Alcuni pazienti recuperano pienamente, mentre altri rimangono con un danno polmonare cronico.
<b>Metotrexato</b>	
Manifestazioni	Polmonite acuta, subacuta o più raramente cronica (ben nota nei pazienti reumatologici).
Inizio	Può essere in qualsiasi momento, ma spesso è entro mesi dall'inizio della terapia.
Presentazione	Di solito febbre, dispnea e tosse secca.
Imaging	Infiltrati diffusi interstiziali e/o alveolari.
Citologia e istopatologia	Il BAL rivela spesso linfocitosi, con un aumento dei linfociti CD4 o CD8. Infiltrati interstiziali o danno alveolare diffuso.
Trattamento e decorso	La maggior parte dei pazienti risponde alla sospensione del metotrexato, mentre alcuni trovano beneficio anche dagli steroidi sistemici.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

<b>Farmaci anti-TNFalfa (infliximab, adalimumab, certolizumab)</b>	
Note	Vengono sempre più utilizzati per le IBD.
Inizio	Si verificano lesioni polmonari già alle prime dosi del farmaco.
Presentazione	Di solito febbre, dispnea e tosse secca.
<i>Imaging</i>	Addensamenti bilaterali e/o opacità a vetro smerigliato.
Trattamento e decorso	La maggior parte dei pazienti ottiene un miglioramento significativo nell'arco di settimane o mesi dopo l'interruzione del trattamento, ma spesso con l'aggiunta di steroidi sistemici.

### Malattia delle vie aeree

L'infiammazione delle vie aeree è la manifestazione polmonare più comune di IBD. Il coinvolgimento delle vie aeree si sviluppa in genere mesi o anni dopo la presentazione iniziale delle IBD e spesso si presenta quando la malattia gastro-intestinale è quiescente.

La malattia ha predominanza femminile, è generalmente più comune nei pazienti con colite ulcerosa che nella malattia di Crohn ed è più comune nelle grandi vie aeree rispetto alle piccole (dove è raro che sia clinicamente significativa).

Le manifestazioni più frequenti sono la bronchite cronica e le bronchiectasie. Da notare che:

- la malattia delle grandi vie aeree si presenta generalmente molto tempo dopo la diagnosi di IBD, mentre quella delle piccole vie si presenta nel 29% dei casi addirittura prima che si manifestino le IBD;
- spesso colpisce pazienti recentemente sottoposti a colectomia (forse dopo la colectomia il processo infiammatorio che aveva precedentemente preso di mira il colon trasferisce i suoi effetti ai polmoni).

La bronchiolite può avere diverse presentazioni istologiche: obliterante, granulomatosa o diffusa. Più comunemente si presenta come riscontro incidentale, perché rimane a lungo asintomatica ed è rilevabile solo con i test di funzionalità respiratoria e la diagnostica per immagini, che rivela ispessimenti peri-bronchiali, bronchiectasie e intrappolamento dell'aria.

La broncoscopia può essere utile sia per evidenziare le lesioni infiammatorie sia per la raccolta di colture e il campionamento dei tessuti, sia per il conteggio delle cellule del BAL, spesso elevate con linfocitosi e neutrofilia. Una volta esclusa l'infezione, bisogna impiegare gli steroidi: inalatori per sintomi lievi delle grandi vie aeree, sistemici per sintomi gravi. In generale, i pazienti con coinvolgimento delle grandi vie aeree sono più responsivi agli steroidi, indipendentemente dalla via di somministrazione, mentre quelli con malattia delle piccole vie sono più refrattari.

### Malattia parenchimale

Le lesioni parenchimali sono manifestazioni non comuni delle IBD, per cui bisogna sempre cercare di separare le forme dovute a infiammazione da quelle iatrogene.

Anche i pazienti con coinvolgimento parenchimale sono in leggera prevalenza donne e più probabilmente affetti da colite ulcerosa che da malattia di Crohn.

Tipicamente si presentano con una combinazione di dispnea da sforzo, tosse (secca o produttiva), febbre e/o dolore toracico pleuritico.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

Circa la metà dei pazienti ha una polmonite criptogenetica; tuttavia, sono stati segnalati casi rari di polmonite eosinofila, polmonite interstiziale non specifica, fibrosi e noduli necrobionici.

Il trattamento si basa su steroidi sistemici e la maggior parte dei pazienti risponde bene. Nei casi più gravi sono stati utilizzati altri agenti immuno-soppressori (ciclofosfamide e anti-TNF). Raramente, i pazienti sviluppano fibrosi che non risponde agli steroidi e ha prognosi sfavorevole.

### Approccio clinico

Per i pazienti con IBD che si presentano con sintomi respiratori (tosse, dispnea, febbre, dolore toracico) e alterazioni toraciche all'*imaging*, bisogna considerare inizialmente la possibilità di un'infezione: a seconda delle caratteristiche del paziente, della presentazione clinica e del grado di immuno-soppressione, possono essere prese in considerazione eziologie batteriche, micobatteriche, fungine o virali.

Per i pazienti che presentano dispnea predominante e/o dolore toracico, si dovrebbe considerare la possibilità di embolia polmonare, dato l'aumentato rischio di trombo-embolismo venoso nelle IBD.

Successivamente, il medico dovrebbe eseguire un attento controllo dei farmaci conosciuti per i loro effetti avversi polmonari, sospendendo quelli potenzialmente responsabili.

Se non ci sono apparenti eziologie iatrogene, se il paziente peggiora nonostante l'eliminazione del farmaco sospettato o se il processo polmonare è grave, bisogna tentare di capire se la malattia polmonare è direttamente correlata alla sottostante IBD. Gli approfondimenti diagnostici possono includere TC ad alta risoluzione, broncoscopia e biopsia.

In conclusione, una gestione efficace dei pazienti con IBD e malattia polmonare richiede un approccio multidisciplinare che può coinvolgere internista, gastroenterologo, infettivologo e pneumologo.

### Bibliografia

- Massart A, Hunt DP. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. Am J Med [2020, 133: 39-43](#).