

LAVORO ORIGINALE

Le comete ultrasoniche polmonari (ULC): un nuovo segno ecografico di fibrosi polmonare nella sclerodermia*

Ultrasound lung comets: new echographic sign of lung interstitial fibrosis in systemic sclerosis

M. Doveri¹, F. Frassi², A. Consensi¹, E. Vesprini¹, L. Gargani², M. Tafuri², E. Picano², A. Della Rossa¹, A. Delle Sedie¹, A. d'Ascanio¹, C. Giacomelli³, L. Bazzichi¹, S. Bombardieri¹

¹Dipartimento di Medicina Interna, U.O. Reumatologia, Università di Pisa;

²CNR, Istituto di Fisiologia Clinica, Pisa;

³Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa

SUMMARY

Objective: Interstitial lung disease (ILD) and pulmonary arterial hypertension (PAH) are common complications of systemic sclerosis (SSc). Echocardiography evaluates PAH, and chest sonography detects even mild ILC as ultrasound lung comets (ULC), i.e. multiple comet-tails fanning out from the lung surface and originating from subpleural interlobular septa thickened by fibrosis. **Aim:** to assess ILd and PAH by integrated cardiac and chest ultrasound in SSc. **Methods:** We enrolled 30 consecutive SSc patients (age= 54±13 years, 23 females) in the Rheumatology Clinic of Pisa University. In all, we assessed systolic pulmonary arterial pressure (SPAP), from maximal velocity of tricuspid regurgitation flow, and ULC score with chest sonography (summing the number of ULC from each scanning space of anterior and posterior right and left chest, from second to fifth intercostal space). All patients underwent plasma assay for anti-topoisomerase antibodies (anti-Scl70), and anti-centromere associated with development of pulmonary involvement. Twenty-eight patients also underwent high resolution computed tomography, HRCT (from 0= no fibrosis to 3= honeycombing).

Results: ULC number - but not SPAP - was correlated to HRCT fibrosis and presence Scl-70 antibodies. ULC number was similar in localized or diffuse forms (16±20 vs 21±19, p=ns) and was unrelated to SPAP (r=0.216, p=ns).

Conclusions: Chest sonography assessment and ULC allow a complete, simple, radiation-free characterization of interstitial lung involvement in SSc - all in one setting and with the same instrument, same transducer and the same sonographer. In particular, ULC number is associated with HRCT evidence of lung fibrosis and presence of Scl-70 antibodies.

Reumatismo, 2008; 60(3):180-184

*Lavoro premiato al XLIV Congresso SIR, Venezia 2007.

INTRODUZIONE

La sclerodermia (SSc) è una malattia autoimmune sistemica, caratterizzata da danno micro e macrovascolare associato a fibrosi della cute e de-

gli organi interni, particolarmente intestino, polmone, cuore e rene (1).

L'interessamento polmonare costituisce la causa principale di mortalità in paziente con SSc e attualmente poche terapie hanno comprovata efficacia per questa complicanza. Nonostante il netto miglioramento ottenuto con le attuali terapie, la prognosi resta ancora oggi infausta, con una sopravvivenza media a 3 anni del 63%. Il coinvolgimento polmonare è molte volte diagnosticato in una fase tardiva e le terapie spesso non migliorano i parametri di funzione polmonare e il decorso clinico (2).

La fibrosi e l'ipertensione polmonare sono determinati nella diagnosi e nella prognosi dei pazienti

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Laura Bazzichi

UO Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna

Università di Pisa

Via Roma, 67 - 56126 Pisa

E-mail: l.bazzichi@int.med.unipi.it

con SSc. La loro valutazione è a tutt'oggi basata sulla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRTC), sulla scintigrafia con Gallio, sul lavaggio broncoalveolare e sul cateterismo cardiaco. (3, 4)

Queste tecniche, di comprovata validità, sono associate ad alti costi ed a rischi radiologici principalmente a lungo termine. Nella sclerodermia molte giovani pazienti in età riproduttiva vengono sottoposte ad indagini seriate per il follow-up dell'impegno polmonare anche mediante HRTC. Un esame HRTC del torace corrisponde, come dose radiologica, a 200-300 radiografie del torace, mentre una scintigrafia con gallio ad oltre 1.000 radiografie ed il cateterismo cardiaco tra 250 e 500 radiografie (5, 6).

In questo lavoro descriviamo la possibilità di usare una tecnologia priva di radiazioni, l'ecografia transtoracica, per individuare, localizzare geograficamente e quantificare la severità della fibrosi polmonare attraverso l'identificazione di comete ultrasoniche polmonari (ULC, dall'acronimo inglese ultrasound lung comets).

Le ULC sono un segno ecografico di ispessimento dei setti interlobulari subpleurici, dovuto ad acqua (come nell'edema polmonare) o a tessuto connettivo (come nella fibrosi polmonare). Agli ultrasoni, il polmone normale è "nero", quello moderatamente patologico (con ispessimento dei setti interlobulari) è "bianco-nero" (dove le striscie bianche sono appunto le comete) (7, 8).

Lo scopo dello studio è confrontare l'accuratezza diagnostica delle ULC con l'HRTC (considerata il gold standard di riferimento) nello studio della fibrosi polmonare in corso di SSc e di ricercare una possibile correlazione tra le ULC ed il quadro anticorpale.

MATERIALI E METODI

Da Dicembre 2006 a Marzo 2007 sono stati arruolati nel nostro studio 30 pazienti con SSc (soddisfacevano i criteri classificativi ACR per la SSc (9) giunti consecutivamente nell'UO di Reumatologia di Pisa, con un'età media di 54 ± 13 anni. Di questi, 23 erano femmine e 20 avevano una forma diffusa di malattia mentre 10 una forma limitata. Ogni paziente firmava il consenso informato per l'esecuzione della ecografia.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ecografia toracica, utilizzando una sonda cardiologica, con frequenza acustica da 2,5 a 3,5 MHz, mediante eco-

grafo portatile Optigo Philips In ogni paziente sono state eseguite scansioni longitudinali del torace: anterolateralmente dal II al V spazio intercostale lungo le linee parasternali, emiclaveari, ascellari anteriori, medie e posteriori e dorsalmente dal I al XI spazio intercostale lungo le paravertebrali e dal VII all'VIII sotto l'angolo scapolare.

In ogni punto di scansione è stato contato il numero di comete polmonari, per poi sommare tutti i valori, ottenendo un punteggio, equivalente al numero di comete totali. Una cometa polmonare, per poter essere contata come tale, deve avere le seguenti caratteristiche: essere una stria verticale iperecogena, con una stretta origine dalla linea pleurica, che si muove con gli atti respiratori (10).

In base al numero di ULC è possibile individuare una scala di gravità da 0 a 3: score 0, polmone normale, pari a meno di 5 ULC; score 1, severità di grado lieve, caratterizzato da ULC tra 5 e 15; score 2, severità di grado medio, caratterizzata da ULC tra 15 e 30; score 3, severità di grado severo, caratterizzata da ULC superiori a 30 (11, 12).

I 30 pazienti sono stati sottoposti ad una ecografia cardiaca, attraverso un ecografo con sonda cardiaca (2,5-3,5 MHz) tipo Acuson Siemens per studiare la pressione arteriosa polmonare, sulla base della velocità massima di flusso della valvola tricuspide. È stata analizzato, inoltre, il profilo anticorpale, ricercando gli anticorpi antitopoisomerasi (Sci70), presenti in 9 pazienti ed anticentromero, presenti in 11 pazienti.

Ventotto pazienti sono stati sottoposti alla HRTC, utilizzando come apparecchio il tipo CT/I Highspeed GEMs (General Electric Medical Speed), secondo la seguente procedura validata: esame condotto dalle basi agli apici polmonari, in decubito supino ed in apnea inspiratoria, senza somministrazione di mezzo di contrasto; spessore dello strato (collimazione) 1.0 mm; intervallo 10 mm; tempo di scansione 3 secondi; 120-140 kV; 180-260 mA (in base alla corporatura della paziente); matrice 512 x 512; algoritmo di ricostruzione ad alta frequenza spaziale. Le immagini sono state osservate e stampate con finestra sia per parenchima polmonare che per mediastino (13-15).

Per quantificare la severità dell'interstiziopatia polmonare, abbiamo attribuito uno score da 0 a 3: score 0 in assenza di fibrosi polmonare, score 1, fibrosi bibasilar, score 2, fibrosi diffusa, score 3, honey combing.

Per l'analisi dei dati sono stati usati i test di correlazione non parametrica di Pearson e Spearman. È stato considerato significativo un valore $p < 0,05$.

RISULTATI

Il numero medio di ULC presente nei nostri pazienti, è stato di 17,2, appartenente allo score medio di severità.

È stata riscontrata una correlazione lineare fra il punteggio, calcolato con le ULC ed il punteggio calcolato con la valutazione radiologica, tramite HRCT ($p < 0,01$). Il profilo anticorpale dei nostri pazienti evidenziava in 9 la positività degli ACA, mentre in 11 pazienti la presenza degli Scl-70.

Il numero di ULC, è del tutto sovrapponibile nella forma limitata (16 ± 20) che nella forma diffusa (21 ± 19 , $p = ns$), mentre c'è una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) tra i pazienti con anticorpi anti Scl70, che presentano un maggior numero di ULC, rispetto ai pazienti con anticorpi anticentromero (Fig. 1).

Inoltre, l'ipertensione polmonare presente nel 23,8% dei pazienti (pressione arteria polmonare sistolica maggiore di 35 mmHg, rilevata all'ecocardiografia) non correla con il numero delle ULC.

DISCUSSIONE

Le ULC sono definite come artefatti verticali da riverbero che originano dall'interfaccia parete toracica-polmone e derivanti dall'ispessimento dei setti interlobulari subpleurici, come confermato anche dalle immagini TC (12). L'aumento di spessore di queste strutture determinerebbe una differenza di impedenza acustica, tale da riflettere il fascio ultrasonoro e generare un primo eco immediatamente

sotto la pleura. La formazione completa delle comete, coinvolge il fenomeno fisico della riverberazione.

Quando il fascio ultrasonoro viene riflesso da un'interfaccia e ritorna al trasduttore, può succedere che il trasduttore stesso possa funzionare come seconda superficie riflettente: in questo caso gli ultrasuoni di ritorno vengono nuovamente riflessi, ripercorrono il loro primo cammino, colpendo ancora l'interfaccia e quindi ritornano al trasduttore. Pertanto la stessa scarica di ultrasuoni produce un altro segnale, situato ad una distanza dal trasduttore che è due volte quella percorsa dagli echi originali.

Gli echi che producono il secondo segnale, o riverberi, possono essere più deboli degli echi originali (16). Il confronto con le immagini HRCT consente di visualizzare direttamente le strutture che danno origine alle ULC (Figg. 2 e 3). Il lato sottopleurico di un setto ispessito, è troppo sottile per essere visualizzato tramite la riflessione del fascio ultrasonoro, ma è sufficiente spesso per disturbare il fascio stesso, creando una differenza di impedenza acustica rispetto all'aria circostante, altrimenti assente in presenza di setti normali.

L'iniziale riflessione del fascio ultrasonoro crea quindi il fenomeno di riverberazione; l'intervallo di tempo fra ogni riverbero viene interpretato come una distanza, in modo che si generino una serie di pseudo-interfacce molto ravvicinate fra loro, che nell'insieme determinano la tipica immagine a coda di cometa.

Per spiegare la presenza di comete anche in relazione ad aree a vetro smerigliato presenti alla

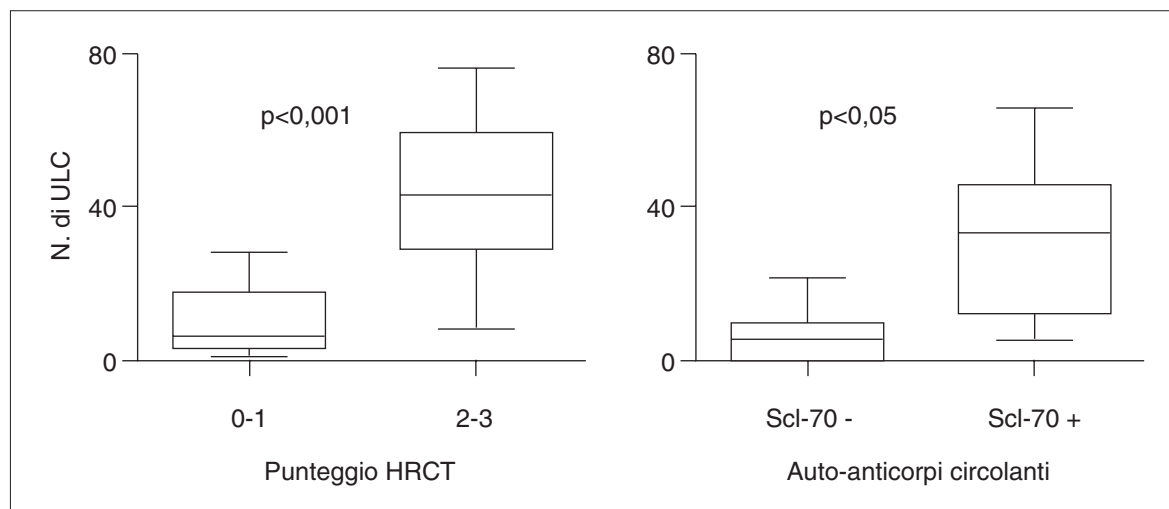


Figura 1

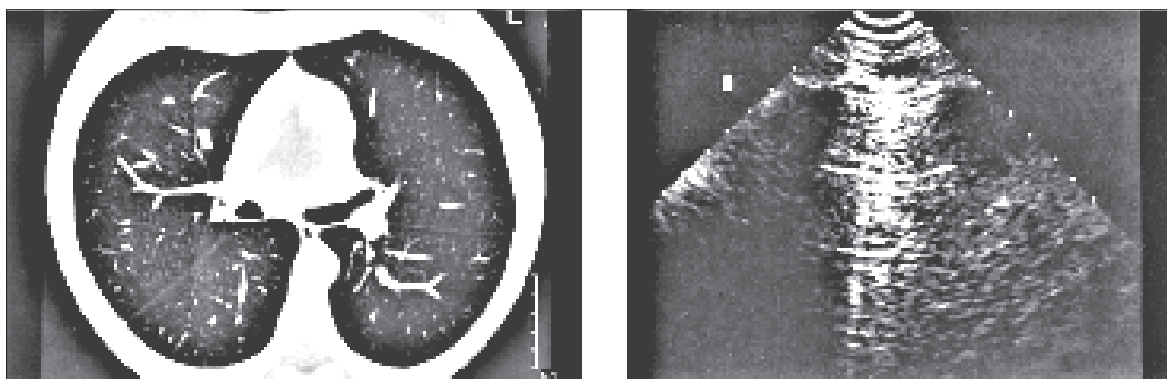


Figura 2 - Immagine HRTC ed ecografica a confronto in un polmone normale.

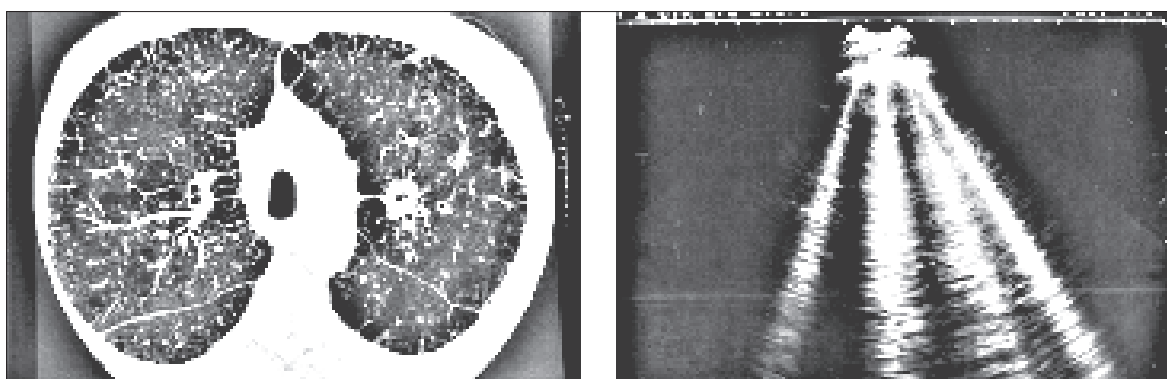


Figura 3 - Immagine HRTC ed ecografica a confronto in un polmone con fibrosi.

HRTC, una possibile ipotesi che viene formulata è che il gradiente di impedenza acustica sia creato dal mescolarsi ravvicinato di aree submillimetriche piene di aria e acqua. La diagnosi differenziale fra comete cardiogene, da imbibimento dei setti interlobulari per edema interstiziale e comete pneumogene, da fibrosi dell'interstizio, può essere effettuata valutandone il diverso comportamento dopo la somministrazione di un diuretico dell'ansa. Le ULC di origine cardiaca presentano una diminuzione numerica dopo somministrazione di diuretico (17). Quindi un nuovo e possibile campo di applicazione delle comete toraciche, in ambito reumatologico, potrebbe essere la valutazione della fibrosi polmonare.

La semplicità della tecnica, veloce (eseguibile circa in 3 minuti), poco costosa, di facile apprendimento (curva di apprendimento di meno di 10 esami), ripetibile (tecnica priva di radiazioni ionizzanti, senza rischi per il paziente e per l'operatore e senza impatto ambientale), riproducibile (variabilità intra vs interosservatore: 3,1% vs 4,4%), in-

dipendente dalla finestra acustica cardiaca e del decubito paziente, ne potranno fare una metodica utile in futuro nello studio del polmone sclerodermico. Il nostro lavoro, anche se preliminare, suggerisce una possibile correlazione tra numero delle comete ed entità della fibrosi polmonare come confermato dalla correlazione con la HRTC e gli Scl-70, maggiormente associati ad impegno polmonare fibrotico.

Inoltre le ULC sembrerebbero essere in grado di distinguere un polmone con una fibrosi bibasale iniziale da una fibrosi diffusa. Esiste, quindi, una buona correlazione fra il numero di comete polmonari rilevabili all'ecografia e lo score di fibrosi polmonare all'HRCT. Altri dati sono necessari per confrontare ulteriormente l'accuratezza diagnostica delle due metodiche.

L'impiego delle ULC sembrerebbe essere un ausilio utile principalmente nel follow-up e potrebbe affiancare la valutazione HRTC, nel monitoraggio dell'impegno polmonare dei pazienti con SSc, per evitare di sottoporli ad HRTC seriate.

RIASSUNTO

Introduzione: Le comete ultrasoniche polmonari (ULC, Ultrasound Lung Comets) sono un segno ecografico di ispessimento dei setti interlobulari subpleurici, dovuto ad acqua (come nell'edema polmonare) o a connettivo (come nella sindrome interstiziale, ad esempio la fibrosi polmonare). La loro presenza, sede e numero potrebbe essere utilizzata per la rivelazione della fibrosi polmonare (FP).

Scopo dello studio: Dato che le comuni manifestazioni della SSc, associate ad elevata mortalità e invalidità, sono la FP e/o l'ipertensione polmonare (IP), scopo dello studio è valutare l'interstiziopatia polmonare nella SSc confrontando il numero delle ULC misurabile con la tomografia assiale computerizzata ad alta risoluzione, HRTC, considerata il gold standard di riferimento.

Materiali e metodi: Abbiamo arruolato 30 pazienti con SSc, giunti consecutivamente nell'UO di Reumatologia di Pisa (età = 54±13 anni, 23 femmine). Ecograficamente l'IP è stata stimata con la velocità massima del flusso della valvola tricuspide e il numero delle ULC, con l'ecografia toracica (sommando il numero di ULC di ciascun spazio intercostale anteriore e posteriore destro e sinistro, dal secondo al quinto). In tutti i pazienti sono stati ricercati gli anticorpi antitopoisomerasi (Scl70) ed anticentromero. Ventotto pazienti sono stati sottoposti alla HRTC (da 0 = assenza di fibrosi fino a 3 = honey combing).

Risultati: Il numero di ULC, ma non l'IP, sono correlati alla FP, evidenziabile con la HRTC e con la presenza di Scl70, ma la presenza e il numero di ULC è simile sia nella SSc forma limitata che diffusa (16±20) vs (21±19, p=ns).

Conclusioni: Il numero di ULC, se confrontato con la HRTC mostra una buona accuratezza nel predire l'interstiziopatia fibrotica. In ambito reumatologico, il possibile campo di applicazione delle ULC è lo studio della FP in SSc. La tecnica, semplice, non ionizzante, eseguita mediante ecografo portatile, senza rischi né per il paziente né per l'operatore, senza impatto ambientale, a basso costo, potrebbe essere un ausilio utile affiancata alla HRTC per aiutare il reumatologo nella diagnosi e nel monitoraggio dell'impegno polmonare nella SSc.

Parole chiave - Systemic sclerosis, interstitial fibrosis, ultrasound lung comets, chest HRTC.

Key words - Sclerosi sistemica, fibrosi polmonare, comete ultrasoniche polmonare, HRTC torace.

BIBLIOGRAFIA

- Fonseca C, Renzoni E, Sestini P, Pantelidis P, Lagan A, Bunn C, et al. Endothelin axis polymorphism in patients with scleroderma, Arthritis Rheum 2006; 9: 3034-42.
- Morgan C, Knight C, Lunt M, Clack CM, Silman AJ. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma, Ann Rheum Dis 2003; 62: 146-50.
- Wella AU, Hansell DM, Rubes MB, du Bois RM, Corrin B, Addis BJ, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection computer tomography scan, broncoalveolar lavage and 99mDPTA clearance. Respir Med 1989; 83: 403-14.
- Racz H, Metha S. Dyspnea due to pulmonary hypertension and interstitial lung disease in scleroderma: room for improvement in diagnosis and management. J Rheumatol 2006; 33: 1723-5.
- Picano E. Informed consent and communication of risk from radiological and nuclear medicine examinations: how to escape from a communication inferno. BMJ. 2004; 329: 849-51.
- Derk CT. Associations of breast cancer development in patients with systemic sclerosis: an exploratory study. Clin Rheumatol 2007; 26: 1615-9.
- Zoltan J, Monti S, Coppola V, Agricola E, Mottola G, Miniati M, Picano E. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. Am J Cardiol 2004; 93: 1265-70.
- Frassi F, Gargani L, Gligorova S, Ciampi Q, Mottola G, Picano E. Clinical and echocardiographic determinants of ultrasound lung comets. Eur J Echocardiogr 2007; 8: 474-9.
- Masi A, Rodnan G, Medsger T. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980; 23: 581-90.
- Jambrik Z, Monti S, Coppola V, Agricola E, Mottola G, Miniati M, Picano E. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. Am J Cardiol 2004; 93: 1265-70.
- Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. J Am Soc Echocardiogr 2006; 19: 356-63.
- Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A, Barré O. The comet-tail artifact: an ultrasound sign of alveolar interstitial syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1640-6.
- Mayo JR. High Resolution Computed Tomography. Technical aspects. Radiol Clin North Am 1991; 29: 1043-9.
- Itoh H, Murata K, Konishi J, Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T. Diffuse lung disease: pathologic basis for the high resolution computed tomography findings. J Thoracic Imaging 1993; 8: 176-88.
- Cozzi F, Chiesura Corona M, Rizzi M, Dus C, Durigon N, Mancin S, Todesco S. La TC polmonare ad alta risoluzione nelle diverse forme cliniche e specificità anticorpali della scleroderma. Reumatismo 2001; 53: 55-62.
- Feigenbaum H. Echocardiography, 5th ed., Malvern, Pennsylvania, Lea & Febiger, 1994.