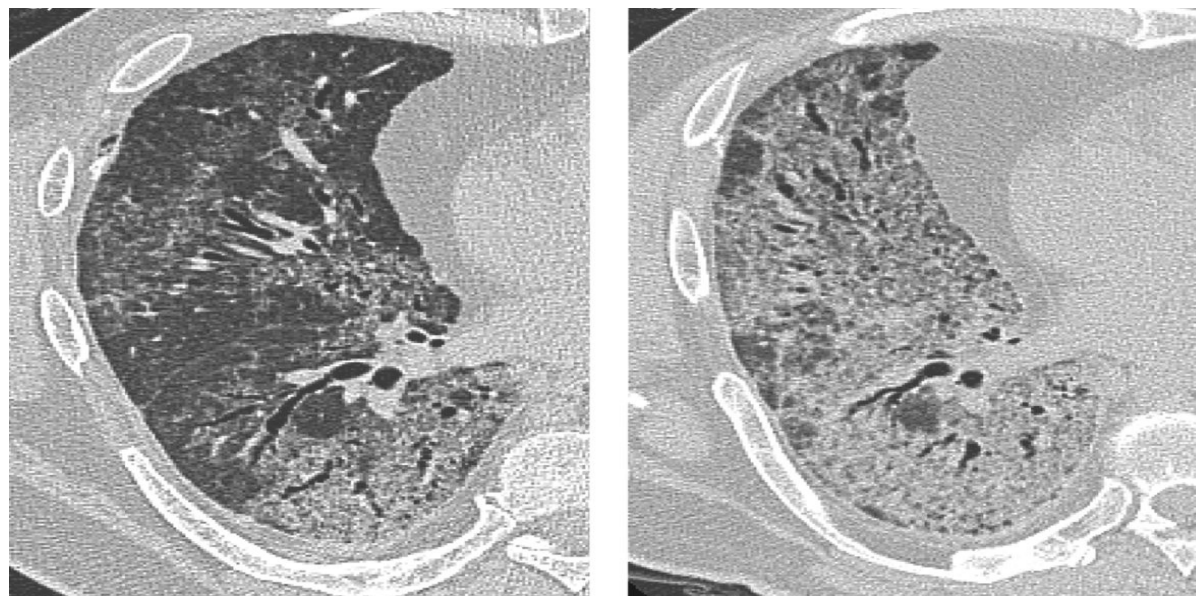


# "Προσέγγιση στον ασθενή με διάμεση πνευμονική νόσο και πιθανό ρευματικό νόσημα"



Φάνης Καραγέωργας

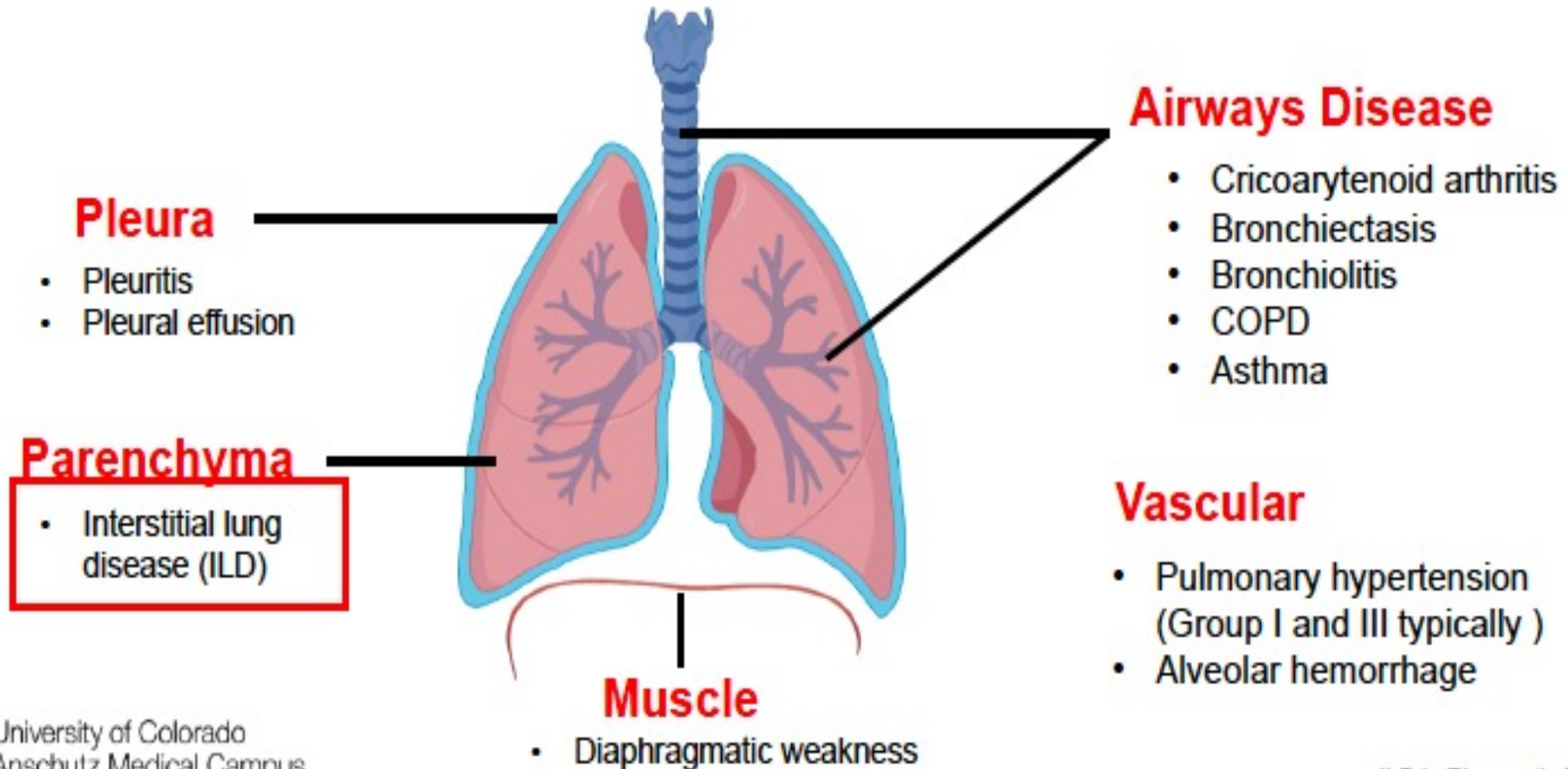
Ρευματολόγος – Συνεργάτης

Μονάδα Ρευματολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας

Δ' Παν/κη Παθολογική Κλινική – Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

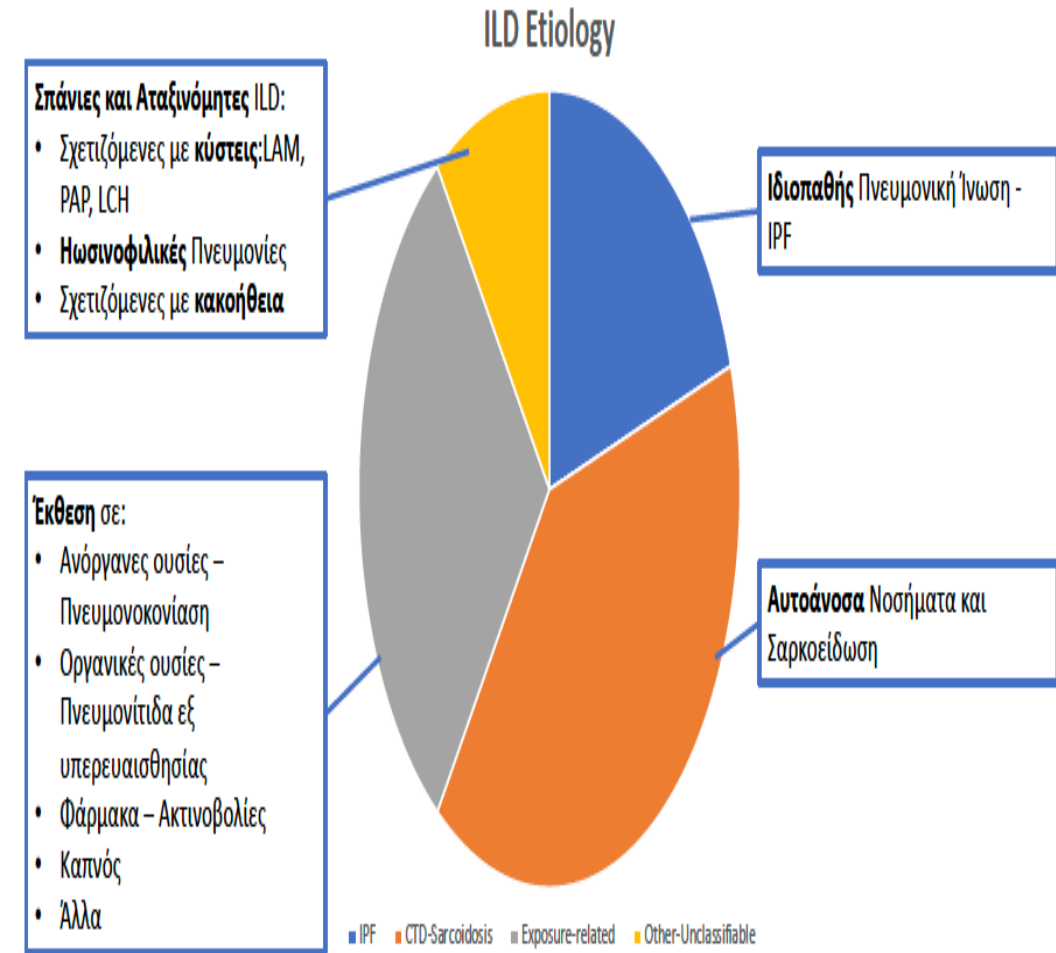


# Προσβολή των πνευμόνων από τα Συστηματικά Αυτοάνοσα νοσήματα



# Γιατί εμπλέκεται ο ρευματολόγος;

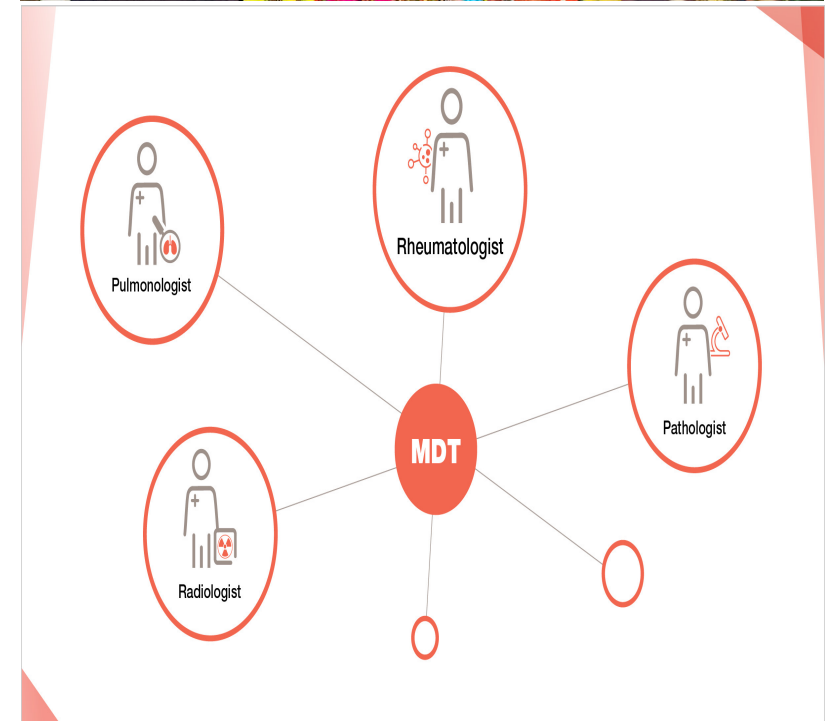
- **≈40%** των ασθενών με ILD έχουν CTD/Σαρκοείδωση
- Η συμμετοχή Ρευματολόγου σε ILD clinic (MGH - Boston) επέφερε:
  - **Αλλαγή διάγνωσης** σε 53% των ασθενών
  - **Αλλαγή στη θεραπεία** σε 80% των ασθενών με CTD-ILD και 27% των ασθενών με IPF



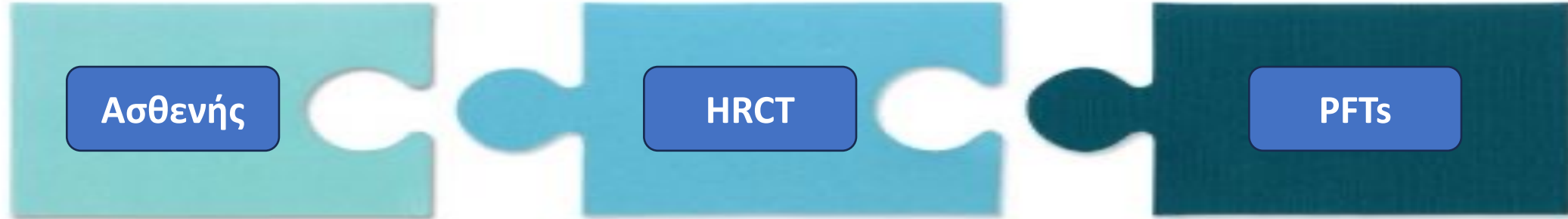
# Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με ILD και πιθανό CTD

1° Βήμα: Τύπος και βαρύτητα ILD

2° Βήμα: Στοιχεία υπέρ αυτοάνοσης (ή άλλης αιτιολογίας) ILD



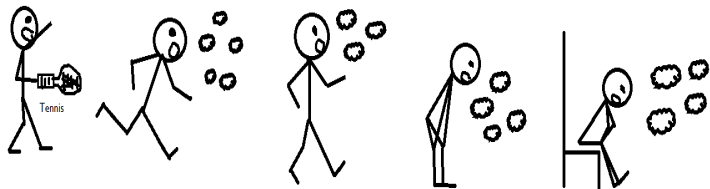
# 1<sup>ο</sup> Βήμα: Τύπος και βαρύτητα ILD



## Εισβολή Συμπτωμάτων

- **Οξεία:** ημέρες – λίγες εβδομάδες
- **Υποξεία:** εβδομάδες – λίγους μήνες
- **Χρόνια** >3 μήνες

## Δύσπνοια κατά mMRC ή NYHA



mMRC Dyspnea Scale

Grade 0  
Not troubled by dyspnea unless on strenuous exercise

Grade 1  
Dyspnea when hurrying or walking up hill

Grade 2  
Dyspnea when walking on level (slower/stop for breath after 15 minutes)

Grade 3  
Severe dyspnea when walking on level (need to stop after 100 m/a few minutes)

Grade 4  
Very severe dyspnea till cannot leave the house

- Τεκμηρίωση διάγνωσης
- Έκταση βλάβης
- Ακτινολογικό πρότυπο (Αναστρέψιμο ή μη)
- **Multicompartment involvement** (ΥΣ, διάταση οισοφάγου, LNs, ΚΟΚ)

Βαρύτητα	FVC/DLCO
Έπια	>70%
Μέτρια	50-70%
Σοβαρή	<50%

- Συνύπαρξη αποφρακτικού προτύπου?

## 2<sup>ο</sup> Βήμα: Στοιχεία υπέρ αυτοάνοσης (ή άλλης αιτιολογίας) ILD Ιστορικό

- Λεπτομερές ρευματολογικό ιστορικό

Φωτοευαισθησία	<input type="checkbox"/>	Αρθραλγίες	<input type="checkbox"/>	Ξηροστομία	<input type="checkbox"/>	Κενώσεις (αίμα/βλέννη)	<input type="checkbox"/>
Ερύθημα χρυσαλίδας	<input type="checkbox"/>	Φ. Raynaud	<input type="checkbox"/>	Ξηροφθαλμία	<input type="checkbox"/>	ΓΟΠ	<input type="checkbox"/>
Άφθες/Ρινικά έλκη	<input type="checkbox"/>	Έλκη δακτύλων	<input type="checkbox"/>	Διόγκωση Παρωτίδων	<input type="checkbox"/>	Βήχας/Δύσπνοια	<input type="checkbox"/>
Κυτταροπενίες	<input type="checkbox"/>	Σκληροδερμία	<input type="checkbox"/>	Τριχόπτωση	<input type="checkbox"/>	Ορογονίτιδα	<input type="checkbox"/>
Ψωρίαση	<input type="checkbox"/>	Οσφυαλγία	<input type="checkbox"/>	Ιριδοκυκλίτιδα	<input type="checkbox"/>	Θρομβώσεις	<input type="checkbox"/>

- Στοιχεία ειδικού ενδιαφέροντος για ILD:
  - Οικογενειακό ιστορικό ILD (↑ κίνδυνος για ILD)
  - Επαγγελματικό ιστορικό (πνευμονοκονίαση?, πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας?)
  - Δραστηριότητες (π.χ. κατοικίδια, πτηνά, αγροτικές εργασίες)
  - Κάπνισμα ( DIP?, RB-ILD?)
  - Φαρμακευτική αγωγή και ιστορικό (ILD 2<sup>θης</sup> από φάρμακα?)

## 2<sup>ο</sup> Βήμα: Στοιχεία υπέρ αυτοάνοσης (ή άλλης αιτιολογίας) ILD Αντικειμενική εξέταση

- Εξονυχιστική κλινική εξέταση για «έξω-πνευμονικά» ευρήματα
- Αξιολόγηση ακόμα και ήπιων ευρημάτων
- Σε περίπτωση αμφιβολίας εξαντλείστε τα διαθέσιμα διαγνωστικά μέσα:
  - Απεικόνιση με ακτινογραφία, MSUS, MRI
  - Τριχοειδοσκόπηση



- **Η βαρύτητα των έξω-πνευμονικών εκδηλώσεων δεν είναι απαραίτητα αντίστοιχη της βαρύτητας της πνευμονικής προσβολής (Kelly CA et al. Rheumatology 2014)**

## 2° Βήμα: Στοιχεία υπέρ αυτοάνοσης (ή άλλης αιτιολογίας) ILD Εργαστηριακός έλεγχος

- ↑ *WBCs, ESR, CRP*
- *CPK*, αλδολάση, τροπονίνη (υποκλινική μυοσίτιδα?)
- Γενική ούρων για «ενεργό» ίζημα (πνευμονονεφρικό σύνδρομο?)



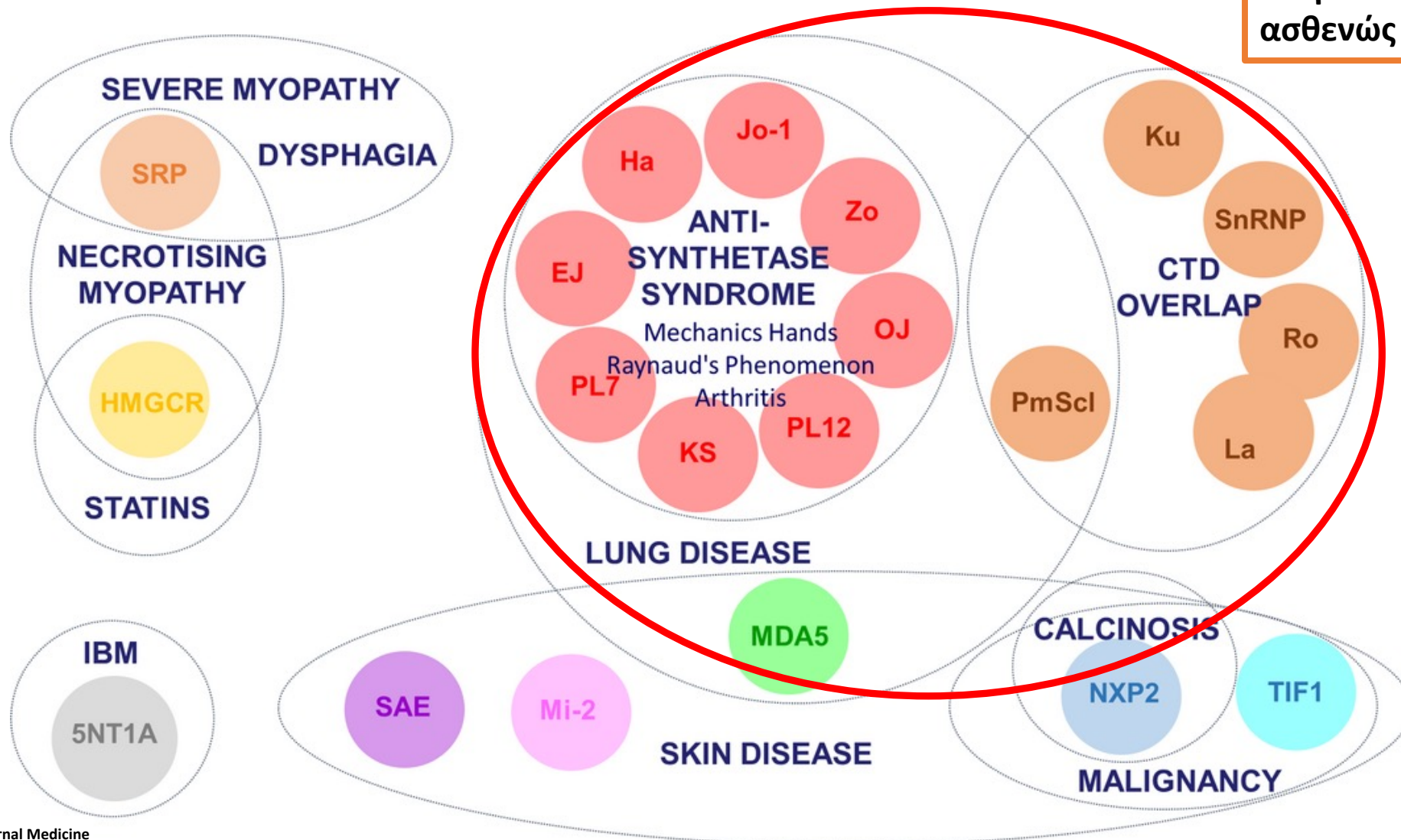
- *RF*
- *Anti-CCP*
- *ANA*
- *dsDNA*
- *Ro*
- *La*
- *Sm*
- *RNP*
- *Jo-1*
- *Scl-70*
- *ACA*
- *ANCA*



# New era of Myositis Spectrum Antidodies (MSA)



Συχνά το μόνο εύρημα σε ασθενείς με ILD → ΔΕΝ αρκεί από μόνο του για την διάγνωση (ειδικά αν ασθενώς θετικό)



## 2<sup>ο</sup> Βήμα: Στοιχεία υπέρ αυτοάνοσης (ή άλλης αιτιολογίας) ILD

### Εργαστηριακός έλεγχος: SScI-associated AutoAbs

Anti-PM/Scl	Nucleolar	25% of SSc-myositis overlap, 3–6% of SSc	Younger age at disease onset, myositis, lcSSc, arthritis	35–87% have ILD with a better functional outcome
Anti-Ku	Speckled	15% of SSc-myositis overlap; 9% in myositis cohort; 2% in SSc cohort	Younger age at disease onset, myositis, lcSSc, arthritis, DM skin rashes, fewer vascular manifestations such as digital ulcer	Up to 76% have ILD with a better functional outcome
Anti-topo I	Speckled or homogeneous	20–30% of SSc	dcSSc, digital ulcer early in the disease course	80% develop ILD, of which up to 30–50% have progressive fibrosing ILD
Anti-Th/To	Nucleolar	2–5% of SSc	lcSSc, pulmonary arterial hypertension, less digital ulcer	Up to 50% develop ILD, of which 30% have progressive fibrosing ILD
Anti-U11/U12 RNP	Speckled	1–3% of SSc	Both dcSSc/lcSSc, gastrointestinal involvement, cancer in close temporal relationship to onset of SSc	80% develop ILD, which is often severe and associated with increased mortality
Anti-EIF2B	ANA negative, cytoplasmic	<1% of SSc	dcSSc	Up to 100% have ILD
Anti-U1RNP	Speckled	5–35% of patients presenting SSc or overlap syndrome; 100% in MCTD	Younger age at disease onset, arthritis, myositis, lcSSc, pulmonary arterial hypertension	Up to 35% have ILD, of which 20% classified as severe

## 2<sup>ο</sup> Βήμα: Στοιχεία υπέρ αυτοάνοσης (ή άλλης αιτιολογίας) ILD Εργαστηριακός έλεγχος: BAL και Βιοψία πνεύμονα

- **BAL?**

- Απαραίτητο επί υποψίας λοίμωξης ή κακοήθειας
- Συνεργασία με πνευμονολόγο

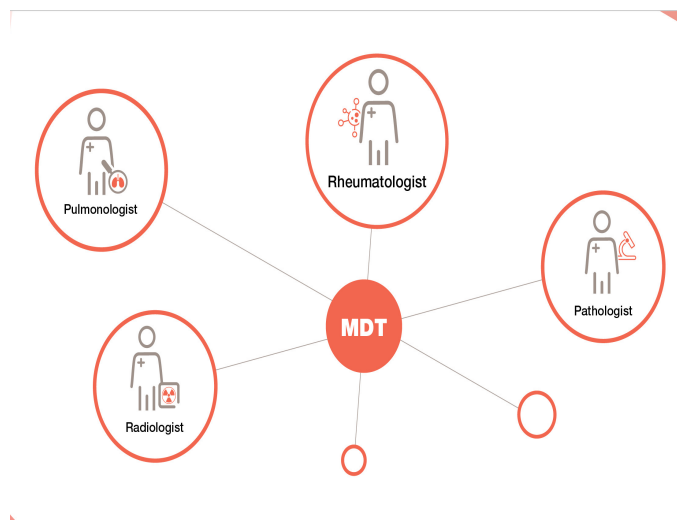
- **Βιοψία?**

- Συνήθως ΟΧΙ
  - Μελικυρήθρα σε HRCT → 40% ευαισθησία και 95% ειδικότητα για UIP σε Bx
  - Θαμβή ύαλος σε HRCT → 95% ευαισθησία και 40% ειδικότητα για NSIP στη Bx
- **TBBx** μόνο σε αμφίβολα περιστατικά που θα υποβληθούν σε BAL (BAL alone vs BAL/TBBx = 21.8 vs 34.1%, p=0.02)
- **TBLC (κρυοβιοψία):** Διαγνωστική ακρίβεια λίγο κατώτερη της VATS (80% vs 93%) αλλά λιγότερες επιπλοκές/θνητότητα.

# Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με ILD και πιθανό CTD

1° Βήμα: Τύπος και βαρύτητα ILD

2° Βήμα: Στοιχεία υπέρ αυτοάνοσης (ή άλλης αιτιολογίας) ILD



CTD

Άλλης αιτιολογίας ILD

υCTD/IPAF



# Ασθενής με ILD χωρίς σαφές CTD...

## Allow yourself to stay involved

- Περίπου 20% (7-34) ασθενείς με ILD ταξινομούνται ως IPAF
- Περίπου 20% των ασθενών με RA-ILD (UK) η διάγνωση της ILD προηγείται ή είναι σύγχρονη της αρθρίτιδας
- 13% (91/684) των ασθενών με AAV (MGH-Boston) → ILD που προηγήθηκε κατά μέσο όρο 2.2 έτη της διάγνωσης της AAV
- Περίπου το 90% ασθενών με IIM-ILD (Φιλανδία) → η διάγνωση της ILD προηγείται ή είναι σύγχρονη της μυοσίτιδας

**υCTD/IPAF μόνο μετά από αποκλεισμό άλλων πιθανών αιτιών →  
Συζήτηση με πνευμονολόγο, ακτινολόγο, λοιμωξιολόγο**


# ILD με «ατελές» CTD

## Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF)


1. Presence of an interstitial pneumonia (by HRCT or surgical lung biopsy) and,
2. Exclusion of alternative etiologies and,
3. Does not meet criteria of a defined CTD and,
4. At least one feature from at least two of these domains:

Controversy esp  
inclusion/exclusion  
criteria (e.g.MSABs)

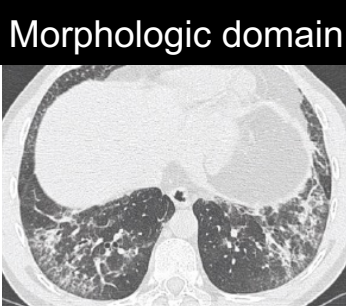
**A** Clinical domain



**B** Serologic domain



**C** Morphologic domain

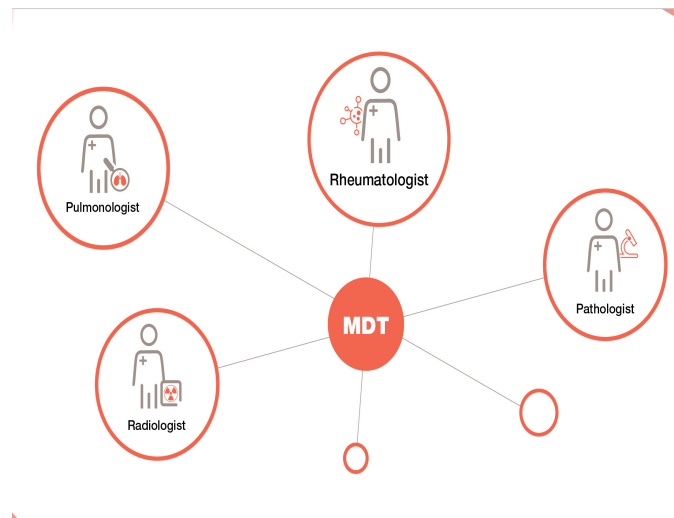


- ANA > 1:320 titer, diffuse, speckled, homogeneous patterns or
  - ANA nucleolar pattern (any titer) or
  - ANA centromere pattern (any titer)
- Rheumatoid Factor > 2 X ULN
- Anti-CCP
- Anti-dsDNA
- Anti-Ro (SS-A)
- Anti-La (SS-B)
- Anti-ribonucleoprotein
- Anti-Smith
- Anti-topoisomerase (Scl-70)
- Anti-tRNA synthetase (eg, Jo-1, PL-7, PL-12, (others are: EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
- Anti-PM-Scl
- Anti-MDA-5

# Διαγνωστική προσέγγιση ασθενούς με ILD και πιθανό CTD

1° Βήμα: Τύπος και βαρύτητα ILD

2° Βήμα: Στοιχεία υπέρ αυτοάνοσης (ή άλλης αιτιολογίας) ILD



CTD

Άλλης αιτιολογίας ILD

υCTD/IPAF

**3+1 πιθανά Βασικά Σενάρια:**

1. UIP
2. NSIP
3. OP
4. NSIP/OP → ARDS

# 3+1 πιθανά Βασικά Σενάρια:

## 1.UIP

- **Χρόνια εισβολή** δύσπνοιας/ξηρού βήχα χωρίς συστηματικά συμπτώματα
- **ΔΔ:**
  - IPF
  - Χρόνιες πνευμονοπάθειες τελικού σταδίου (cHP, stage IV σαρκοείδωση κοκ)
- **Συχνότερες Ρευματολογικές διαγνώσεις:**
  - PA
  - AAV-ILD (συνήθως MPO+)
  - SSc (10%)

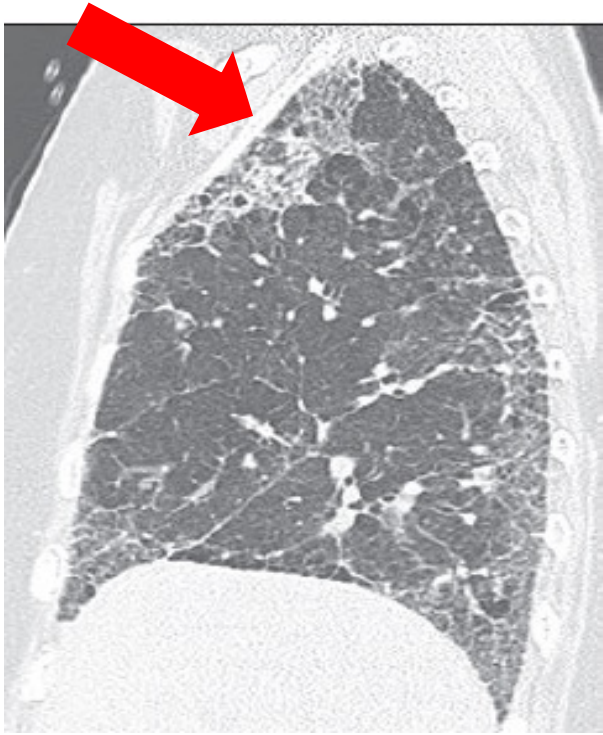




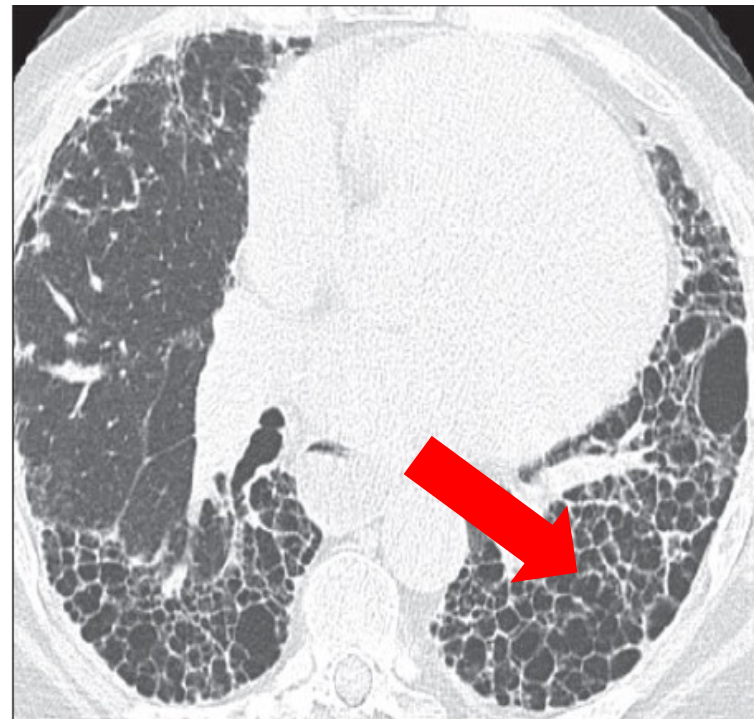
## CTD- UIP vs IPF ?

### CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease–Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis

UIP pattern in 133 pts with IPF vs 63 pts with CTD-ILD → Παρουσία >1 σημείου LR(+) 5.2



Πρόσθιος Άνω Λοβός



«Πληθωρική Μελικυρήθρα»

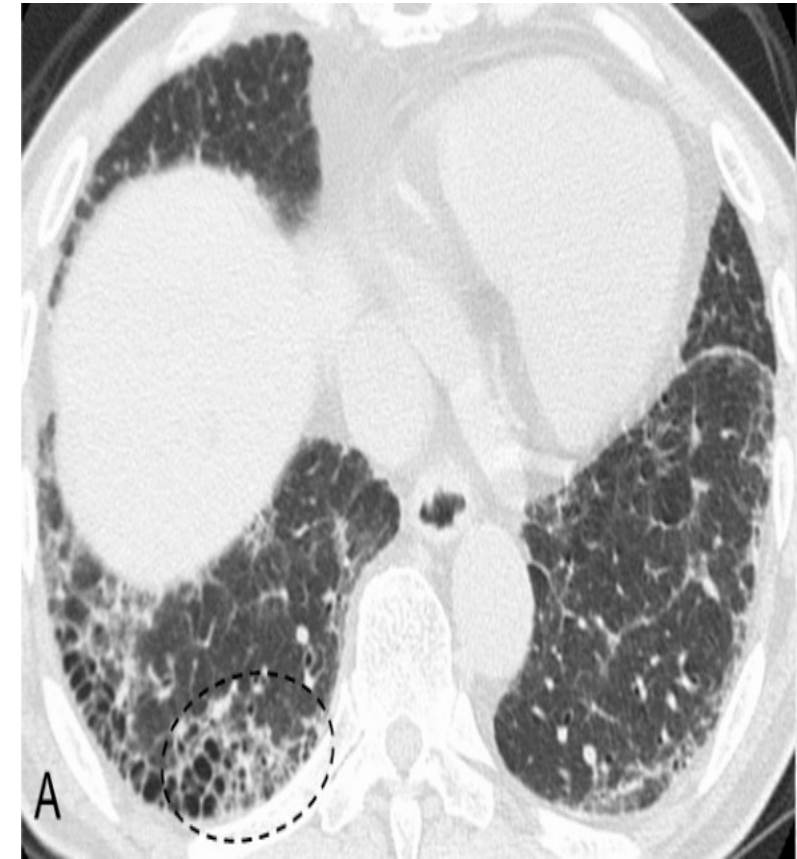


«Ευθύ οριζόντιο όριο»

# 3+1 πιθανά Βασικά Σενάρια:

## 1. UIP: Θεραπευτική προσέγγιση

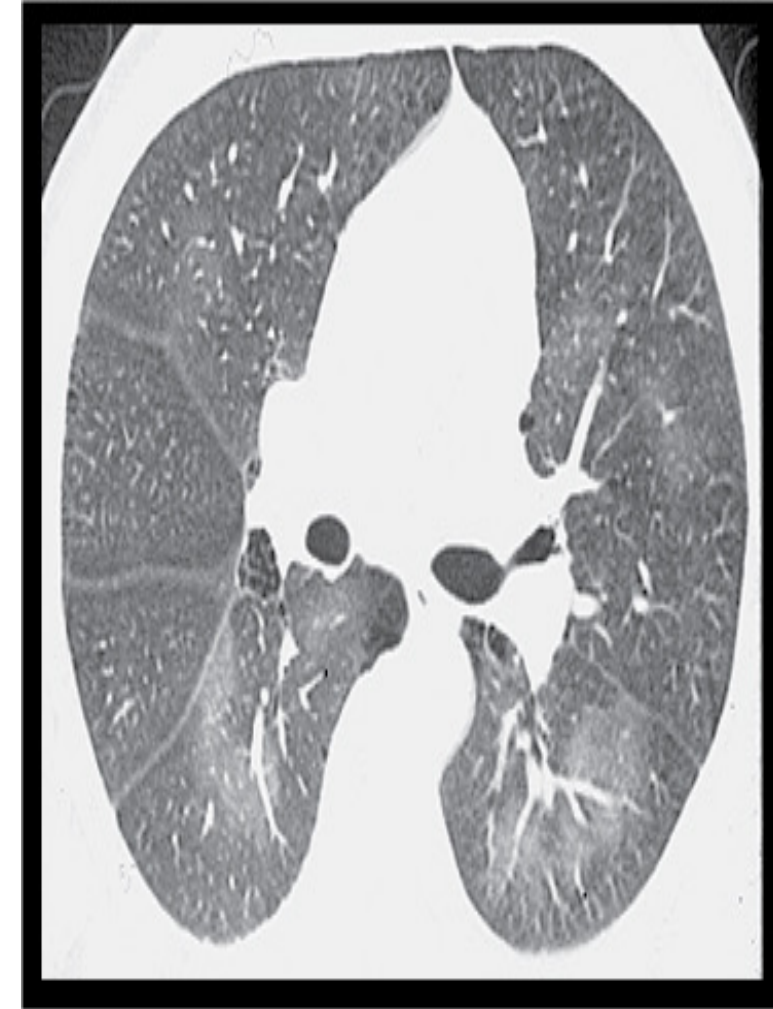
- **Αντι-ινωτικά φάρμακα (νιντεντανίμπη/πιρφεριδόνη) γιατί:**
  - Μη αναστρέψιμο πρότυπο
  - ↑ κίνδυνος προοδευτικής ίνωσης
  - ↑ κίνδυνος λοιμώξεων (ειδικά αν CPFE)
- **Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα υπό προϋποθέσεις:**
  1. «εξω-πνευμονική» ενεργότητα (π.χ. αρθρίτιδα στη ΡΑ, έκδηλη AAV)
  2. Συστηματικά συμπτώματα, ↑ ΤΚΕ/CRP ή/και ANCA (↑ κίνδυνος για DAH)
  3. Απεικονιστικά ευρήματα υπέρ φλεγμονής (GGO/πυκνωτικά διηθήματα πέριξ της ίνωσης)



# 3+1 πιθανά Βασικά Σενάρια:

## 2. NSIP

- Συνήθως **υποξεία/χρόνια** εισβολή συμπτωμάτων δύσπνοιας και βήχα
- **ΔΔ:**
  - **Φάρμακα**
  - **Πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας**
  - **Σχετιζόμενες με κάπνισμα ILD (DIP, RB-ILD)**
  - **HIV**
- **Συχνές Ρευματολογικές διαγνώσεις: ΟΛΕΣ (SScl, RA, IIM, MCTD,SLE, Sjogren's κοκ)**

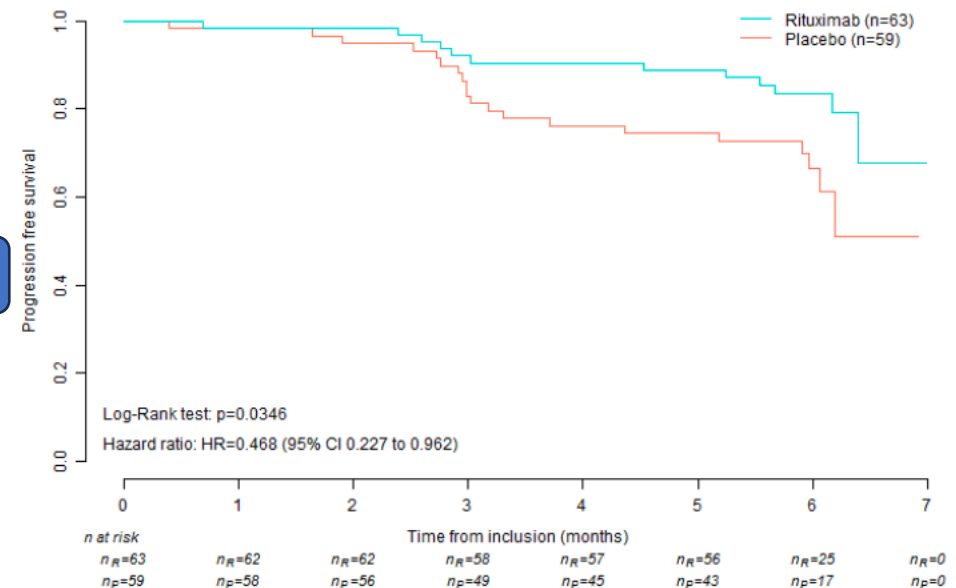
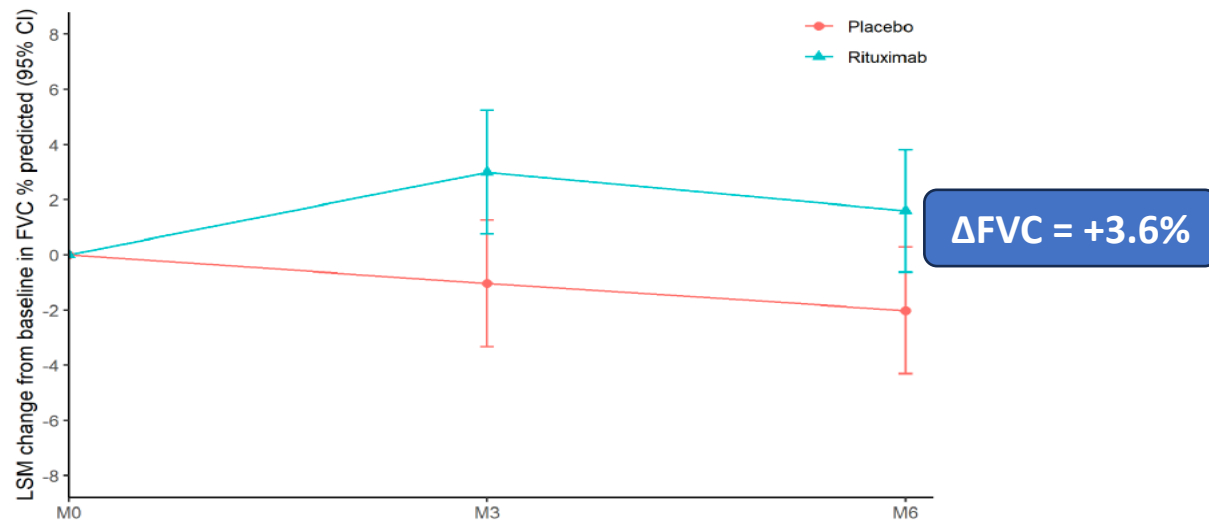


# 3+1 πιθανά Βασικά Σενάρια:

## 2. NSIP: MMF ή...MMF+RTX?

Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with interstitial lung disease (EVER-ILD): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial

122 pts with NSIP (CTD or IPAF or Idiopathic)  
1:1 MMF + RTX vs MMF alone

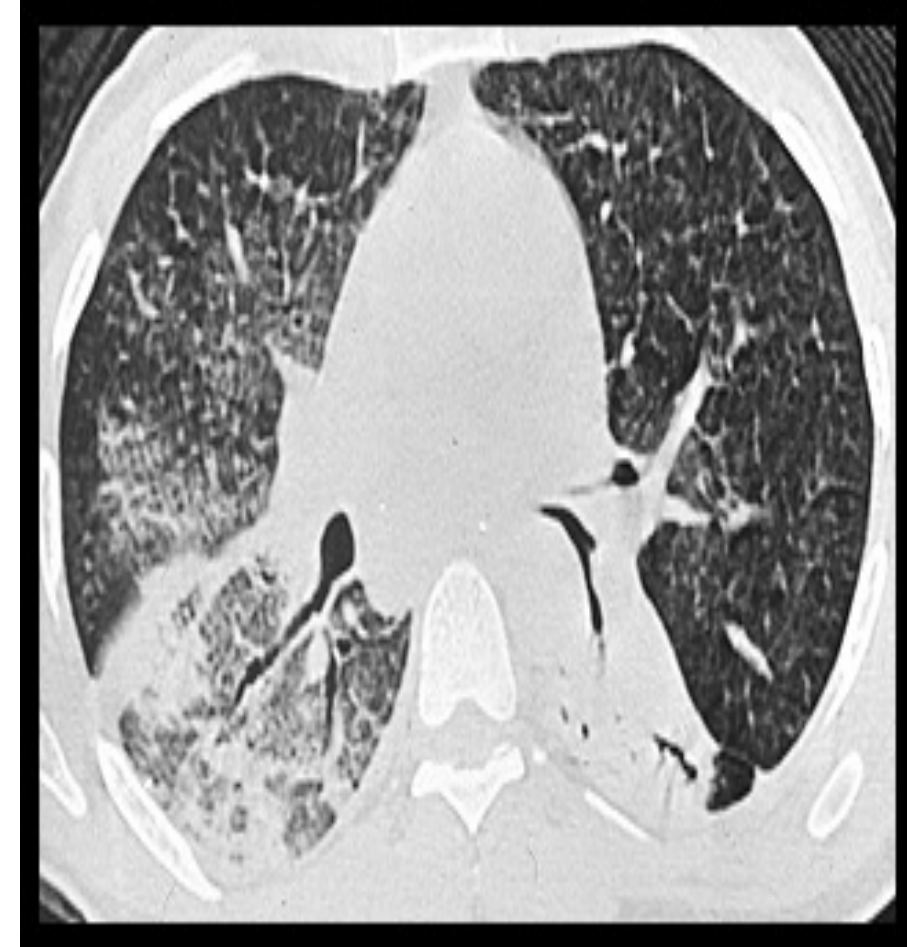


**Η συνδυαστική θεραπεία πιο αποτελεσματική αλλά με τάση για περισσότερες μη σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις  
Ίσως σε ασθενείς με πιο εκτεταμένη/ σοβαρή NSIP**

# 3+1 πιθανά Βασικά Σενάρια:

## 3. OP

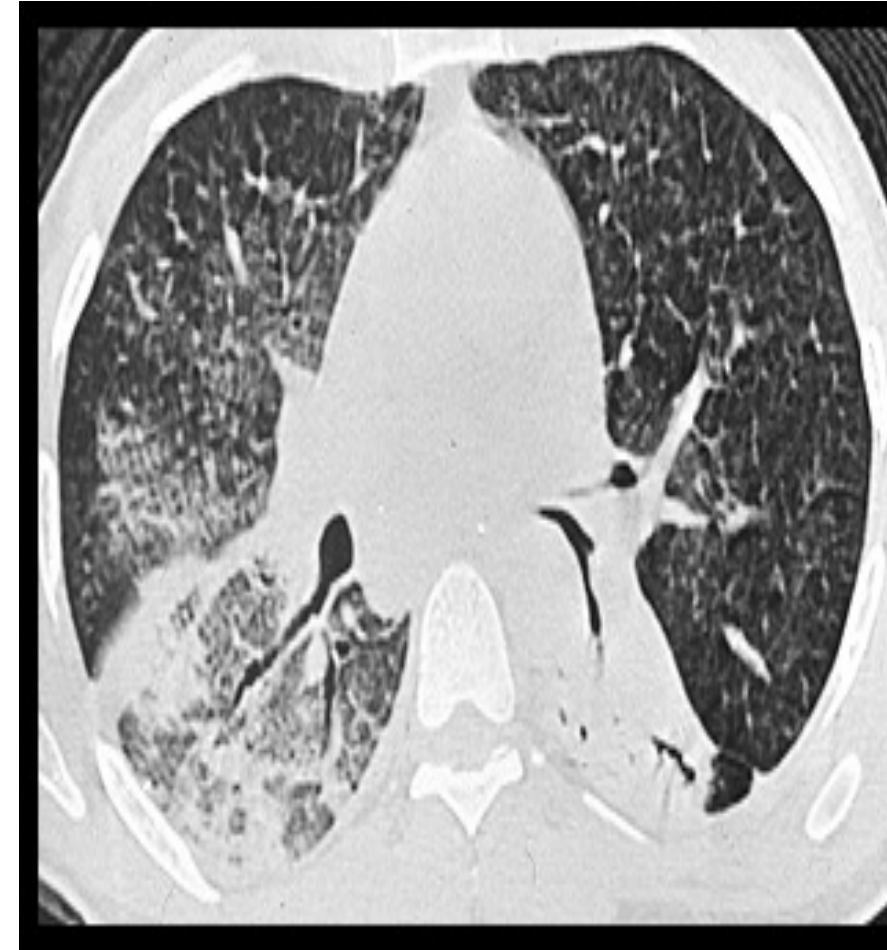
- **Οξεία εισβολή** συμπτωματολογίας με συστηματικά συμπτώματα (πυρετός, καταβολή)
- **ΔΔ:**
  - **Λοίμωξη**
  - **Φάρμακα** (αμιοδαρόνη, νιτροφουραντοΐνη, κοκαΐνη, ICI, κ.α.)
  - **Νεοπλασίες** (αδενοκαρκίνωμα και NHL)
- **Συχνές Ρευματολογικές διαγνώσεις:**
  - **IIM**
  - **RA**
  - **SLE**
  - **AAV**



# 3+1 πιθανά Βασικά Σενάρια:

## 3. OP: Θεραπευτική προσέγγιση

- **CS** 0.5-1mg/kg/d με σταδιακή μείωση
- Steroid-sparing για μείωση της έκθεσης στα στεροειδή και των υποτροπών:
  - AZA
  - **MMF**
  - RTX
  - CY
- **Επί ανθεκτικών πυκνώσεων → Βιοψία για αποκλεισμό λεμφώματος και αδenoκαρκινώματος**



# 3+1 πιθανά Βασικά Σενάρια:

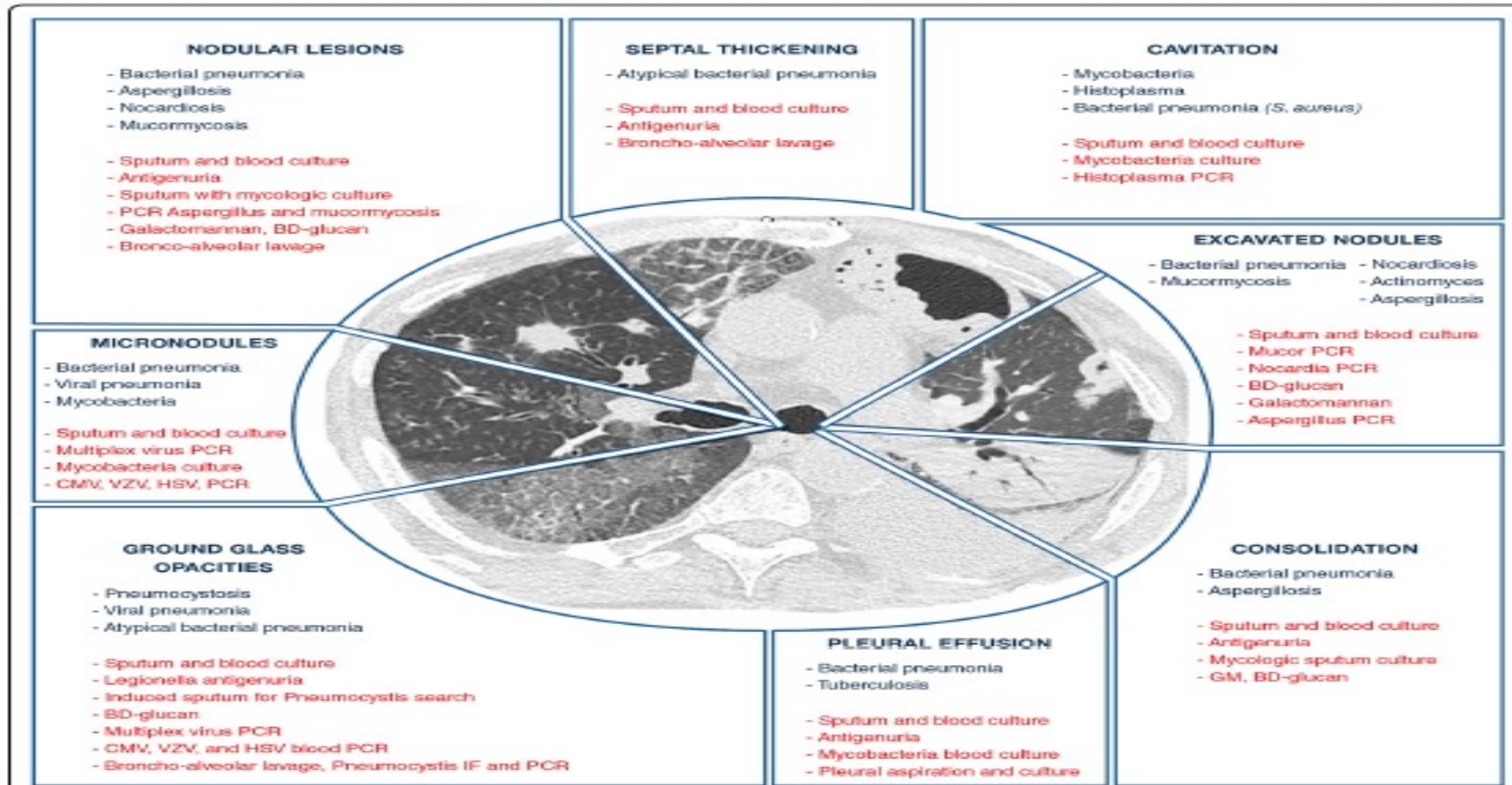
## 4. NSIP/OP → ARDS / AIP

- **Οξεία εισβολή δύσπνοιας και βήχα με συστηματικά συμπτώματα → ταχεία εξέλιξη σε αναπνευστική ανεπάρκεια**
- **ΔΔ:**
  - **Λοίμωξη/ Σήψη**
  - **Εισρόφηση**
  - **Τραυματισμός/χειρουργείο υψηλού κινδύνου**
  - **Φάρμακα - Ναρκωτικά**
- **Στενή συνεργασία με πνευμονολόγο, ακτινολόγο, λοιμωξιολόγο και εντατικολόγο**
- **Συχνές Ρευματολογικές διαγνώσεις:**
  - **IIM (ειδικά anti-MDA-5)**
  - **RA**
  - **SLE**



# 3+1 πιθανά Βασικά Σενάρια:

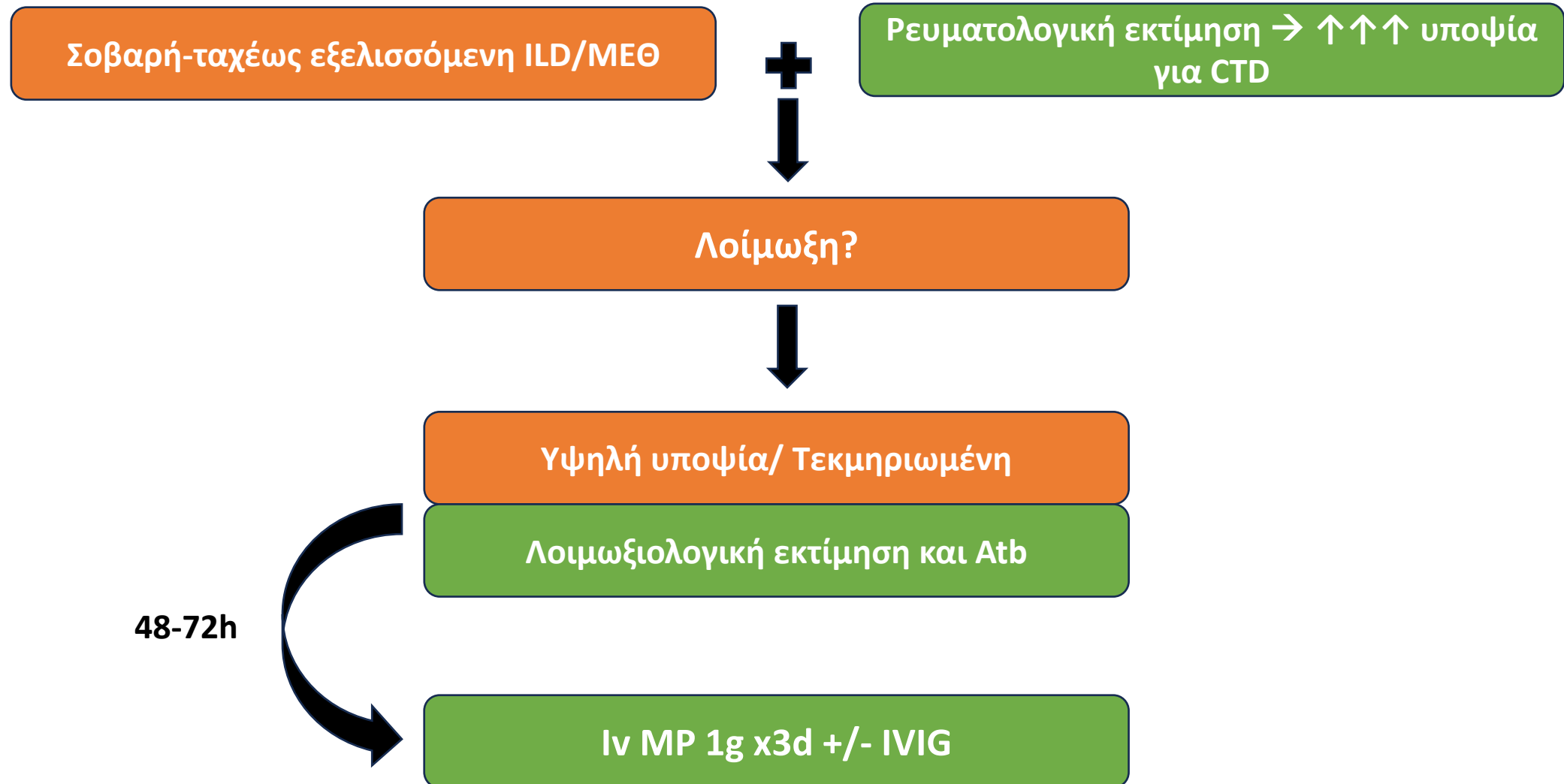
## 4. NSIP/OP → ARDS: Allow yourself to be aggressive...but first





# 3+1 πιθανά Βασικά Σενάρια:

NSIP/OP → ARDS: Allow yourself to be aggressive...but first



# 3+1 πιθανά Βασικά Σενάρια:

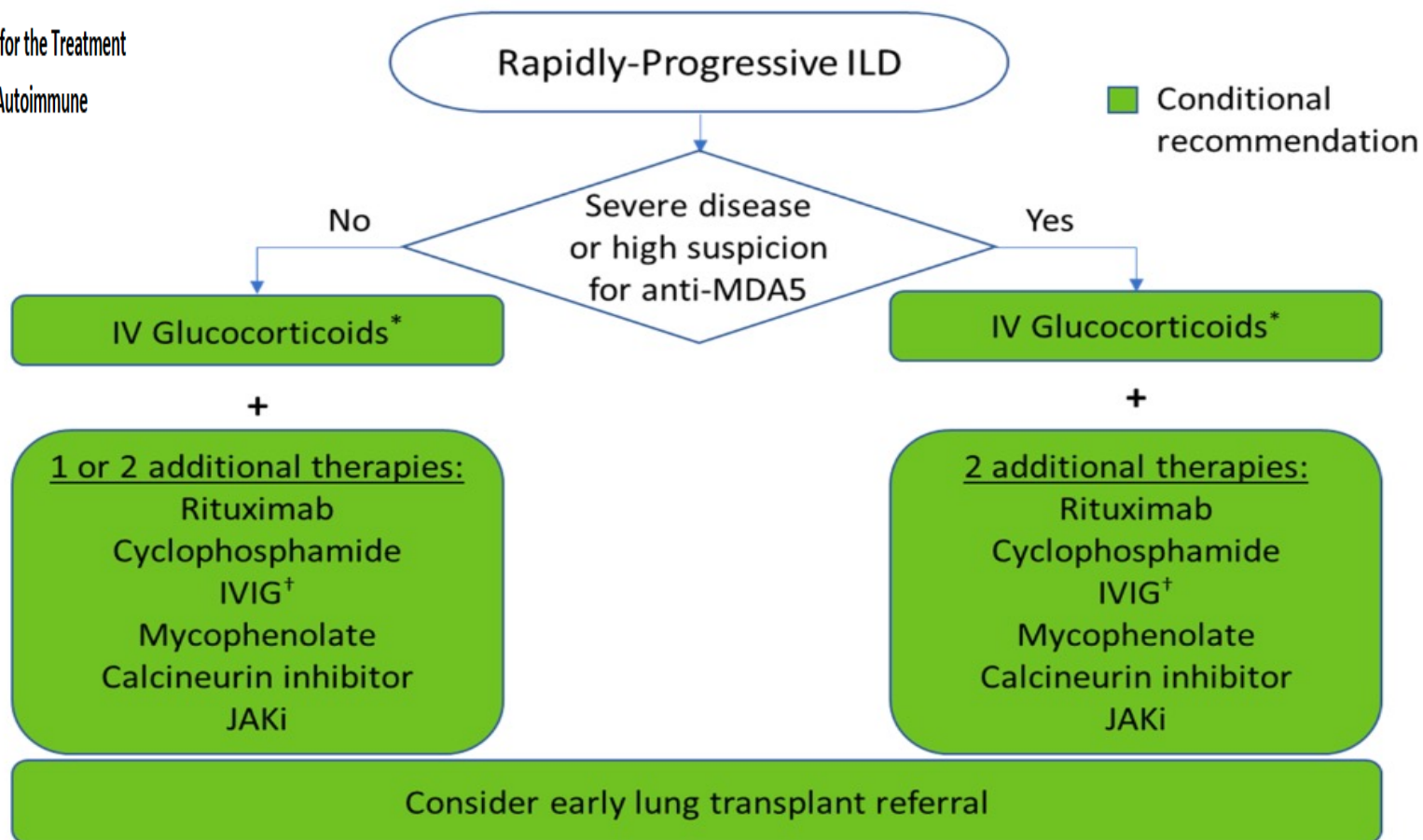
## NSIP/OP → ARDS: Allow yourself to be aggressive... now

Αποκλεισμός/Θεραπευθείσα  
Λοίμωξη



Ρευματολογική εκτίμηση → ↑↑↑ υποψία  
για CTD

2023 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Treatment  
of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune  
Rheumatic Disease



# Take home messages:

- Η προσέγγιση του ασθενούς με ILD και πιθανό αυτοάνοσο νόσημα ξεκινά από την ταυτοποίηση της βαρύτητας και της αναστρεψιμότητας της ILD
- Μετά από ενδελεχή εξέταση αξιολογείστε **ακόμη και ήπια εξω-πνευμονικά στοιχεία αυτοανοσίας**
- Σε περιπτώσεις που υπάρχει αμφιβολία, συζητείστε με τον πνευμονολόγο, ακτινολόγο και λοιμωξιολόγο για να βεβαιωθείτε ότι έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια ILD
- Σε ασθενή με **CTD-UIP προκρίνονται τα αντι-ινωτικά** αλλά υπάρχει θέση για ανοσοτροποποιητική αγωγή υπό προϋποθέσεις
- Σε ασθενή με NSIP/OP προκρίνονται τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα
- Σε ασθενή με ταχέως εξελισσόμενη ILD, αφού αποκλειστεί λοίμωξη, απαιτείται άμεση επιθετική ανοσοτροποποιητική παρέμβαση

**Ευχαριστώ για την προσοχή σας!**

