

Διάμεση Πνευμονική Νόσος στα Αυτοάνοσα Νοσήματα

Φωτεινή Ν Σκοπούλη
Ευρωκλινική Αθηνών
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
Αθήνα Ιούνιος 2019

Αυτοάνοσα νοσήματα

- Τι είναι Αυτοάνοσο νόσημα;
 - Το ανοσολογικό σύστημα αναγνωρίζει στοιχεία του ίδιου του οργανισμού
 - Αυτοαντισώματα
 - Αυτοδραστικά T- λεμφοκύτταρα
 - Ιστική βλάβη, υπο- ή υπερ- λειτουργία

Αυτοάνοσα νοσήματα

Οργανοειδικά

- Θυρεοειδίτιδα
- Μυασθένεια
- Αδρεναλίτιδα
- Πέμφιγα

Συστηματικά

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Σκληρόδερμα
- Μυοσίτιδα/Δερματομυοσίτιδα
- Μεικτή νόσος του συνδετικού ιστού
- Σύνδρομο Sjogren
- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
- Αγγειϊτίδες

Προσβολή οργάνων στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα

- Δέρμα
- Αίμα
- Μυοσκελετικό σύστημα
- Νεφρός
- **Πνεύμονας**
- Εξωκρινείς και ενδοκρινείς αδένες
- Κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα

Μορφές προσβολής του πνεύμονα στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα

- Ορογονίτιδα
- Νόσος αεραγωγών
- Διάχυτη κυψελιδική καταστροφή
- Διάμεση πνευμονοπάθεια
- Πνευμονική υπέρταση

ΔΠΝ- Αυτοάνοσα νοσήματα

- Σοβαρή κλινική εκδήλωση που οδηγεί σε βαρεία νοσηρότητα και αυξημένη θνησιμότητα
- Μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση ενός συστηματικού αυτοάνοσου νοσήματος
- 15% της χαρακτηρισμένης αρχικά ως ιδιοπαθούς μη ειδικής διάμεσης πνευμονίας (NSIP) υποκρύπτει Συστηματικό Αυτοάνοσο Νόσημα
- Η αναγνώριση της υποκείμενης αιτιολογίας είναι κλινικά σημαντική γιατί επηρεάζει τη θεραπεία και την πρόγνωση

ΔΠΝ- Αυτοάνοσα νοσήματα

Διαγνωστική προσπέλαση

- Κλινική εικόνα/ κατάταξη νόσου
- Αυτοαντισώματα ορού
- Λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων
- Ιστοπαθολογικά πρότυπα
- Ευρήματα στην αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας

ΔΠΝ- Αυτοάνοσα νοσήματα

Κλινική εικόνα

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Σκληρόδερμα
- Μυοσίτιδα/Δερματομυοσίτιδα
- Σύνδρομο Sjogren
- Μεικτή Νόσος του συνδετικού ιστού
- 25% Κλινική και ορολογική εικόνα υποδηλωτική αυτοάνοσης νόσου χωρίς να πληροί κριτήρια

ΔΠΝ- Αυτοάνοσα νοσήματα

- **Συμπτωματολογία**
 - Βήχας
 - Δύσπνοια προσπάθειας
 - Κόπωση
- **Λειτουργικές δοκιμασίες πνεύμονα**
 - Μειωμένη διαχυτική ικανότητα
 - Περιοριστικό πρότυπο

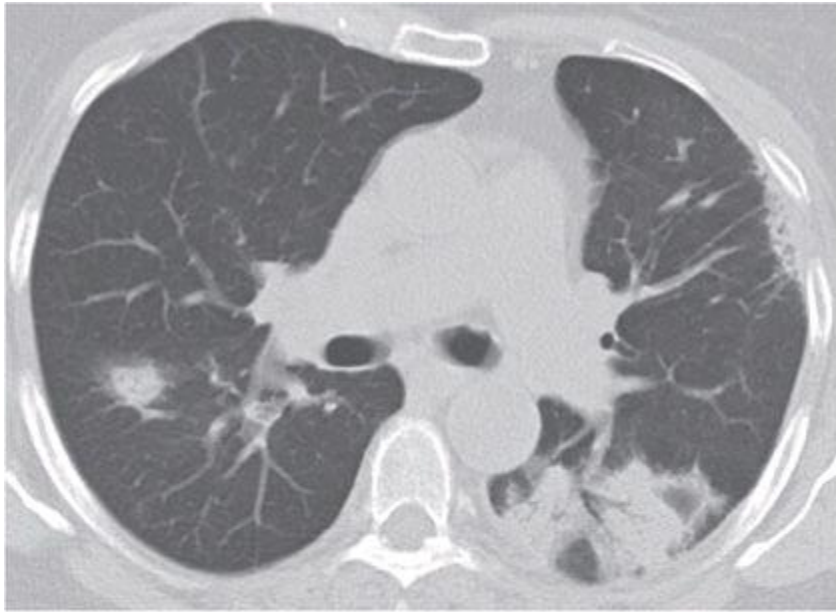
ΔΠΝ- Αυτοάνοσα νοσήματα ιστολογικά / ακτινολογικά πρότυπα

- Όλες οι μορφές ILD χαρακτηρίζονται ιστολογικά από ένα φάσμα φλεγμονής και ίνωσης
- Περιορισμένα ιστολογικά πρότυπα ανεξάρτητα από την αιτιολογία της βλάβης
- Τα ιστολογικά πρότυπα αντιστοιχούν κατά κανόνα σε ακτινολογικά πρότυπα

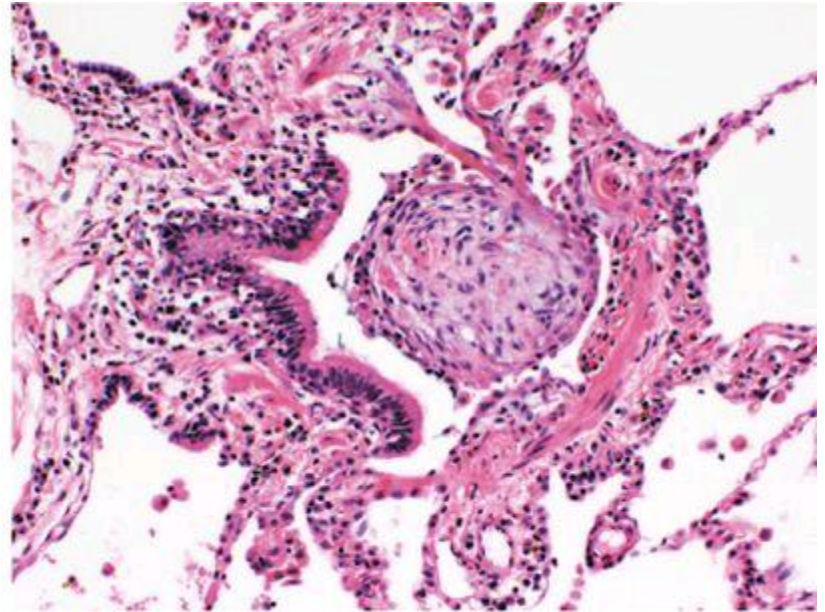
Table 1. Pathologic patterns in interstitial lung disease

Pattern	Pathologic findings	Associated outcome
Acute interstitial pneumonia	Diffuse alveolar damage with hyaline membrane formation	>90% mortality at 30 days
Cryptogenic organizing pneumonia or bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia	Intraluminal fibromyxoid tissue in the terminal and respiratory bronchioles	Good response to steroids
Nonspecific interstitial pneumonia	Temporally and spatially homogeneous inflammatory injury with and without fibrosis	Good response except with fibrosing variant
Usual interstitial pneumonia	Temporally heterogeneous, subpleural inflammatory injury with fibrosis and honeycombing	Less responsive to immunosuppressant therapies

Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia-(BOOP)

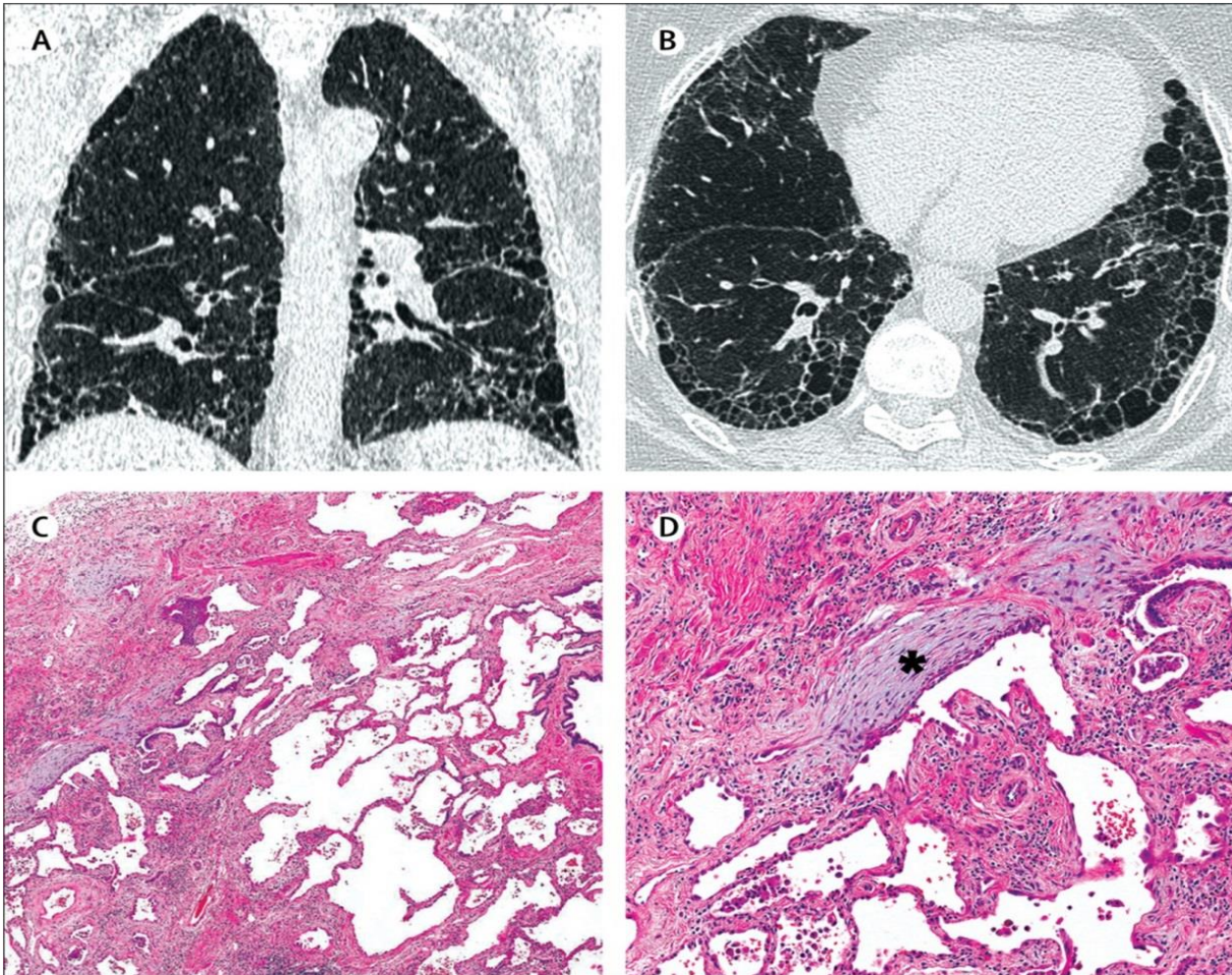


A

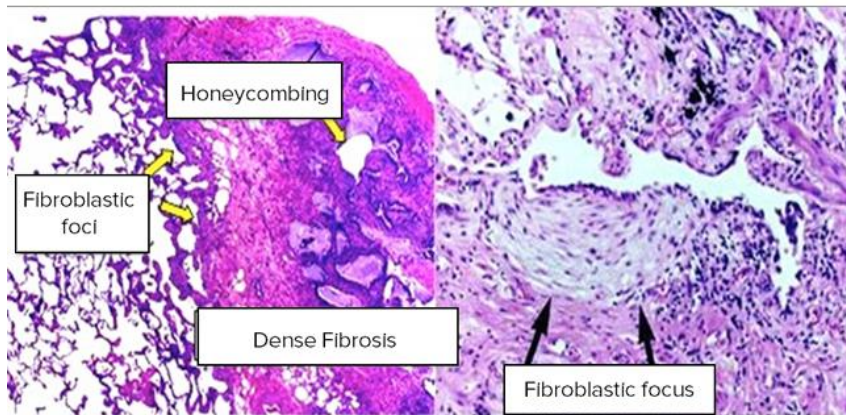


B

Usual interstitial pneumonia (UIP)



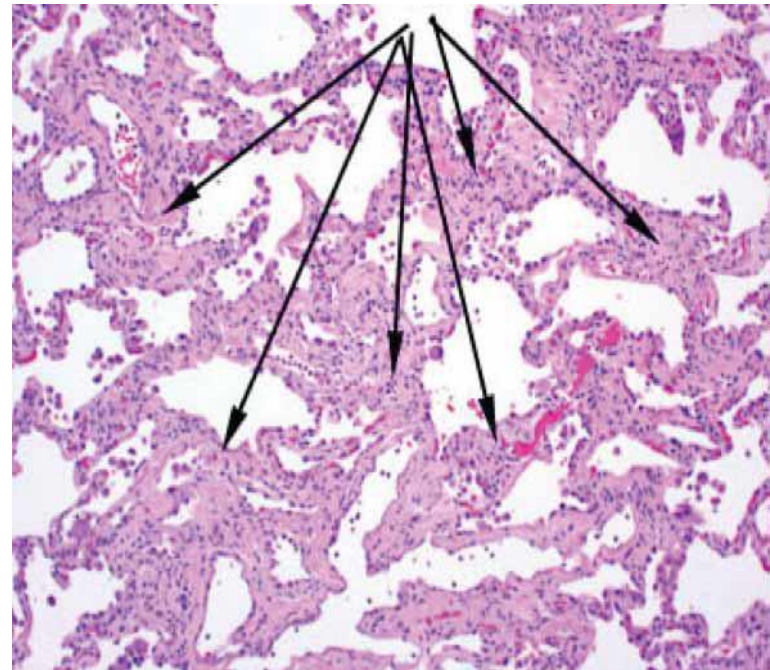
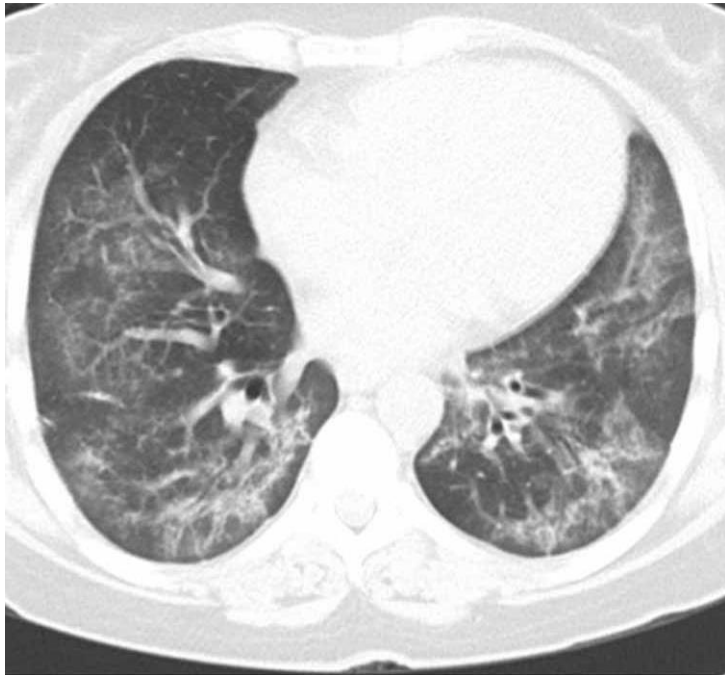
Usual interstitial pneumonia (UIP)



ινοβλαστικές εστίες
με μικρή ή μέτρια φλεγμονή

- **Στα αυτοάνοσα νοσήματα**
 - λιγότερο συχνή
 - Ρευματοειδής αρθρίτιδα
 - Λιγότερες ινοβλαστικές εστίες
 - Περισσότερα βλαστικά κέντρα
 - Περισσότερη φλεγμονή
 - Μικρότερες κύστεις μελισσοκυρήθρας

Non-specific interstitial pneumonia (NSIP)



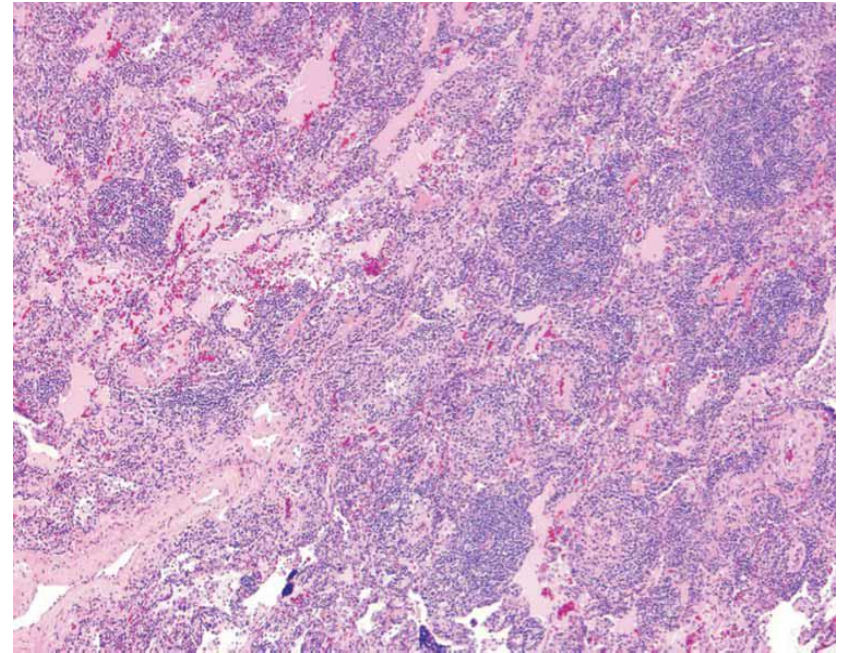
Ομοιογενής πάχυνση του κυψελιδικού τοιχώματος
και κατά τόπους χρόνια φλεγμονή

ΔΠΝ- Αυτοάνοσα νοσήματα

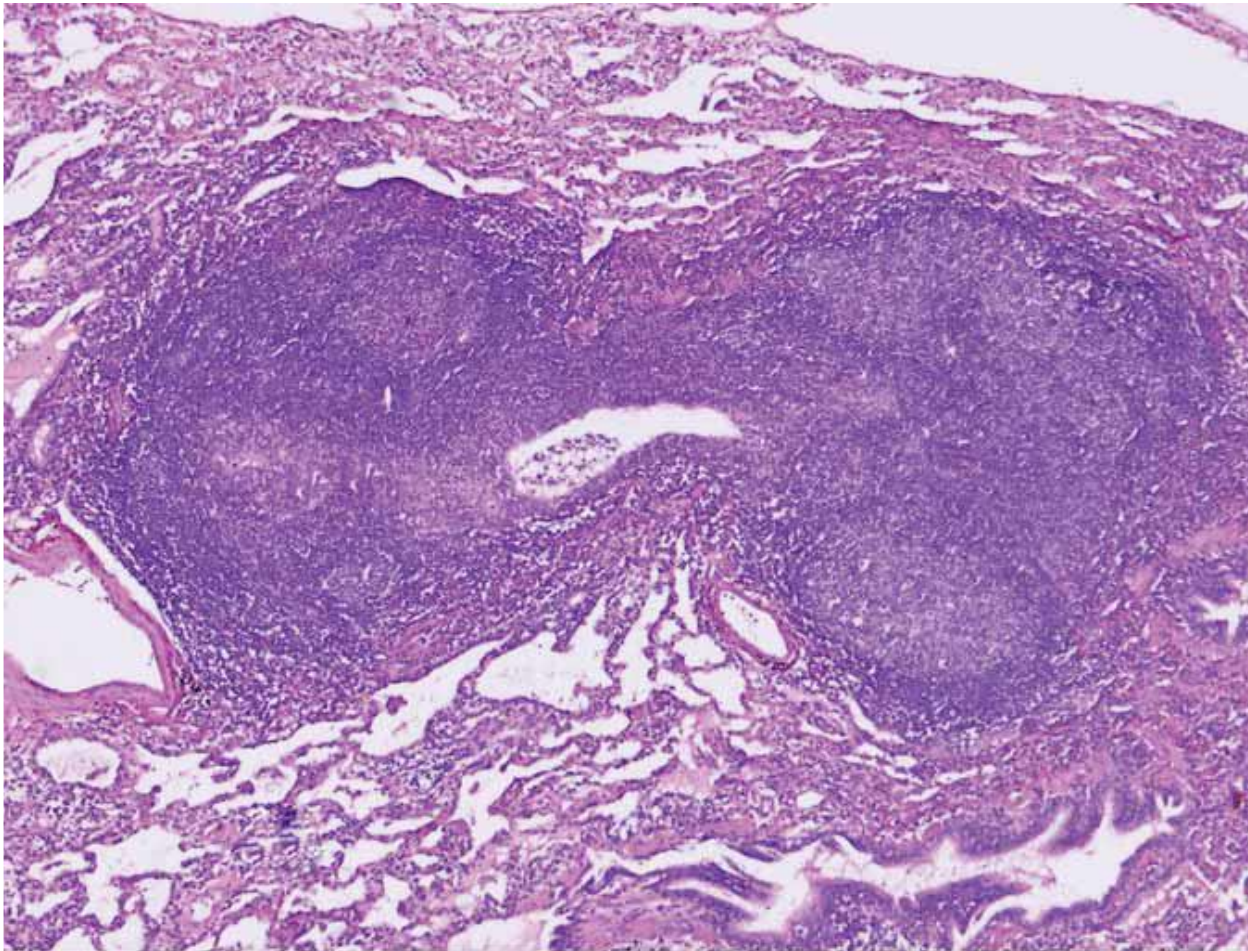
NSIP

- Συχνότερη μορφή
- Όχι διαφορά στην πρόγνωση μεταξύ UIP & NSIP
- Εικόνα σπασμένου γυαλιού αντιπροσωπεύει αυξημένη κυτταρική συμμετοχή και πιθανά καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία!
- Δικτυωτό πρότυπο, βρογχεκτασίες εξ έλξεως και πρότυπο μελισσοκηρύθρας υποδηλώνουν ινώδεις αλλοιώσεις και προχωρημένη ΔΠΝ
- Συνωδά ευρήματα (πχ διάταση οισοφάγου)

Lymphocytic Interstitial Pneumonia (LIP)



Follicular bronchiolitis with background pattern of NSIP pattern.



Μεγάλες αντιδραστικές περιβρογχικές λεμφοκυτταρικές εστίες

ΔΠΝ- Αυτοάνοσα νοσήματα

- Ποικιλία στην έκφραση
 - Στα διάφορα νοσήματα
 - Σε ασθενείς με το ίδιο νόσημα
 - Στον ίδιο ασθενή στην πορεία του χρόνου

Radiological pattern in CTD-ILD ^{10,11}

	NSIP	UIP	OP	PH	DAD	LIP	Hemorrhage	Airways disease
RA	+	++++	++	+	+	+		++++
SSc	++++	+	+	+++	+			
PM/DM	++++	+	++++		+			
SjS	++	+	+	+	+	++++		+++
MCTD	++	+	+	+	+			
SLE	++	+	+	+	++	+	++	+

Ρευματοειδής αρθρίτιδα/ΔΠΝ

- Άνδρες>γυναίκες
- 5-58%
- Κάπνισμα
- Φάρμακα
 - Μεθοτρεξάτη, νεφλουναμίδη, σουλφασαλαζίνη, α- TNF
- Ευκαιριακές λοιμώξεις
- Συχνότερα UIP
- Θεραπευτική αντιμετώπιση
 - Στεροειδή, κυκλοφωσφαμίδη, αζαθιοπρίνη, μυκοφαινολικό οξύ, κυκλοσπορίνη

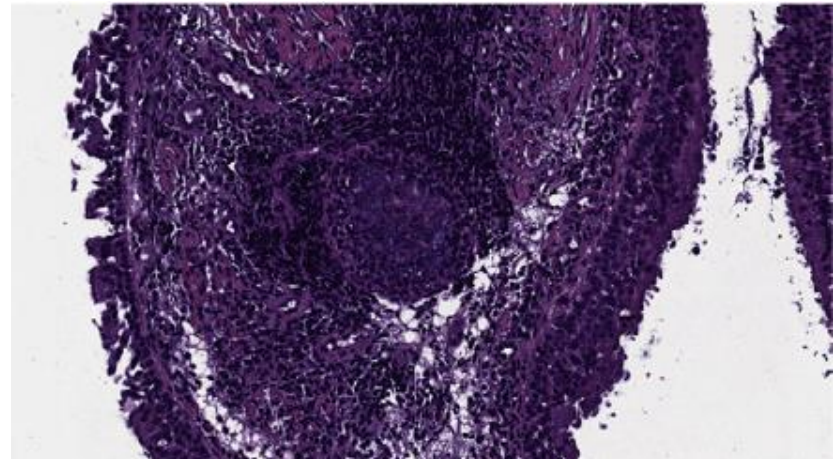
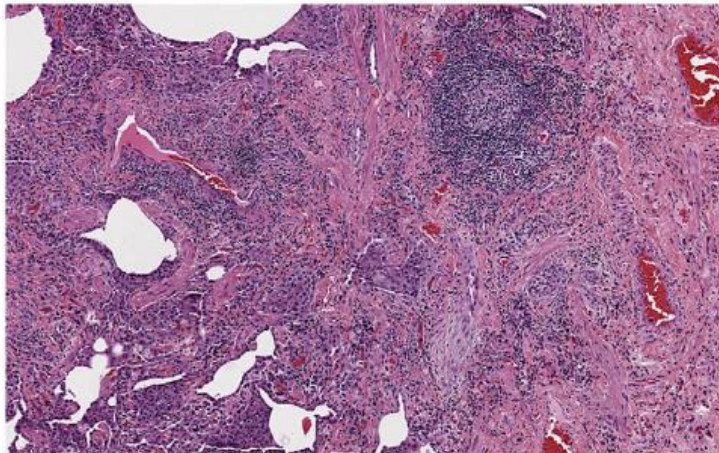


α-CCP σχετιζόμενη πνευμονική προσβολή χωρίς Ρευματοειδή αρθρίτιδα

Respir Med. 2012 July ; 106(7): 1040–1047.

Subgroup characteristics after stratification on HRCT pattern.

	Age	Female gender	Smoking history	RF positive	Median anti-CCP titer
Isolated airways disease (<i>n</i> =40)	67 (36–85)	28 (70%)	19 (48%)	15 (38%)	44 IU (21–235)
Isolated ILD (<i>n</i> =10)	66 (63–78)	3 (30%)	7 (70%)	2 (20%)	54 IU (22–103)
Airways disease and ILD (<i>n</i> =19)	69 (53–84)	12 (63%)	12 (63%)	3 (16%)	81 IU (21–219)
Combined pulmonary fibrosis with emphysema (<i>n</i> =5)	75 (66–84)	2 (40%)	5 (100%)	2 (40%)	81 IU (24–217)



Σκληρόδερμα

Διάχυτο

- Raynaud's φαινόμενο
- Εκτεταμένη προσβολή δέρματος
- Scl70
- Συχνότερα NSIP

Περιορισμένο

- Raynaud's φαινόμενο
- Περιορισμένη προσβολή δέρματος στα άκρα χέρια
- Προσβολή οισοφάγου
- A-centromere
- Πνευμονική Υπέρταση

Σκληρόδερμα/ΔΠΝ

- Πνευμονική νόσος/η κύρια αιτία θανάτου
- 3656 ασθενείς με Σκληρόδερμα
 - Διάχυτο: 53% ΔΠΝ
 - Περιορισμένο: 35% ΔΠΝ
- NSIP: 10 χρόνια επιβίωσης 69%
- UIP: 10 χρόνια επιβίωσης 29%

Σκληρόδερμα/ΔΠΝ

- Πνευμονική υπέρταση:
 - 8-12% καθετηριασμός δεξιών κοιλοτήτων
 - 38% υπερηχογραφικά
- Ασθενείς με συνύπαρξη ΠΥ και ΔΠΝ έχουν 5 φορές > κίνδυνο θνητότητας από αυτούς με ΠΥ

Σκληρόδερμα/ΔΠΝ

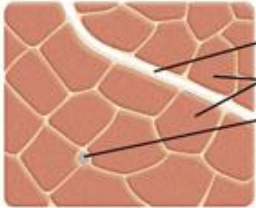
Θεραπευτική προσέγγιση

- Μυκοφενολικό οξύ
- Κυκλοφωσφαμίδη
- A-CD20 (Rituximub)
- Υπό έρευνα
 - Pirfenidone (anti-fibrotic)
 - Nintedanib (receptor blocker of multiple tyrosine kinases)
 - Tocilizumab (α-IL6R)
 - Abatacept(α-CTL4)
 - Stem cell transplantation

Φλεγμονώδεις μυοπάθειες

1-22/100000 άτομα, 0,1-1/100000 άτομα/χρόνο

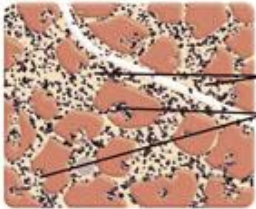
Normal Muscle



border of muscle bundle (fascicle)
normal muscle fibers
blood vessel

When normal muscle fibers are viewed under a microscope, they look like puzzle pieces that fit together neatly.

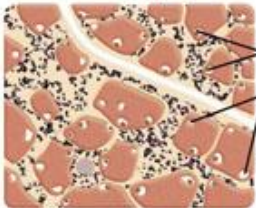
Polymyositis



inflammatory cells
invasion of fibers by inflammatory cells

In polymyositis, inflammatory cells of the immune system invade previously healthy muscle cells, which become rounded and variable in size.

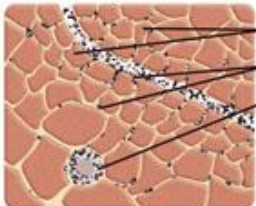
Inclusion-Body Myositis



inclusion bodies
vacuoles

Inclusion-body myositis is characterized by muscle fibers that contain empty, bubble-like spaces (vacuoles) and clumps of cellular material (inclusion bodies). Inflammatory cells can be seen between the fibers.

Dermatomyositis



shrinkage (atrophy) of fibers near border of fascicle
inflammatory cells around fascicle and between fibers
cuff of inflammatory cells around blood vessel

In DM, inflammatory cells are concentrated around blood vessels at the borders of the muscle fiber bundles (fascicles), and fibers in this region often shrink. Inflammatory cells can sometimes be seen forming a cuff around blood vessels.

Δερματομυοσίτιδα



DIAGNOSTIC CRITERIA FOR POLYMYOSITIS AND DERMATOMYOSITIS

- Symmetric myopathic muscle weakness
- Muscle biopsy showing microfiber necrosis, phagocytosis, regeneration, fiber diameter variation, and inflammatory exudate
- Raised serum skeletal muscle enzymes
- Myopathic findings on electromyography

POLYMYOSITIS

DEFINITE

All 4 criteria

PROBABLE

2-3 criteria

DERMATOMYOSITIS

DEFINITE

3-4 criteria + DM rash

PROBABLE

2 criteria + DM rash

Fig 1 | Bohan and Peter criteria for myositis^{59 60}

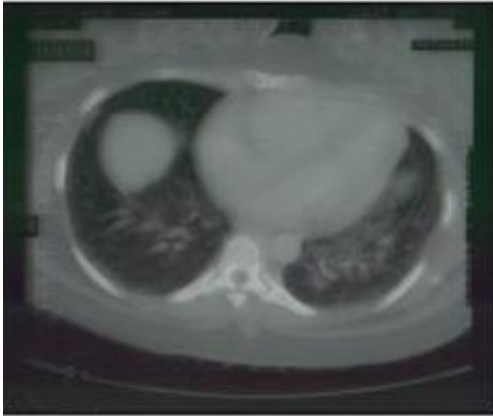
Προσβολή του πνεύμονα στη μυοσίτιδα/δερματομυοσίτιδα

- 1972 16 περιστατικά
- 1974 συστηματική ανασκόπηση
- 2010 20-65% διάμεση πνευμονική νόσος
- 2009 υψηλή συσχέτιση με την παρουσία αυτοαντισωμάτων

(histidyl-tRNA synthetase (Jo-1) -86%, alanyl-tRNA(PL-12)) -90%)

- Αύξηση της θνησιμότητας 40%

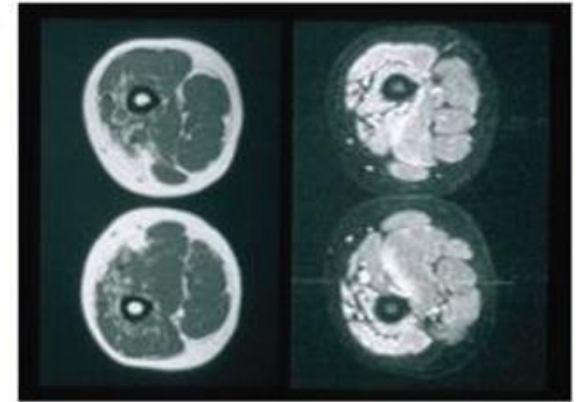
Σύνδρομο αντισυνθετασών



Interstitial Lung Disease



Raynaud's Phenomenon



Inflammatory Myositis



Non-erosive Arthritis



Mechanic's Hands

Αντισώματα που είναι δυνατόν να αναγνωρισθούν σε μυοσίτιδα/δερματομυοσίτιδα

Myositis specific autoantibodies

a-Jo1
a-Mi-2
a-SRP
a-TIF1
a-NXP2
a-MDA5
a-SAE

A-synthetases antibodies

*Anti-Jo1 **

*Anti-PL7 **

*Anti-PL12 **

*Anti-OJ **

*Anti-EJ **

Anti-KS

Anti-Zo

Anti-SC

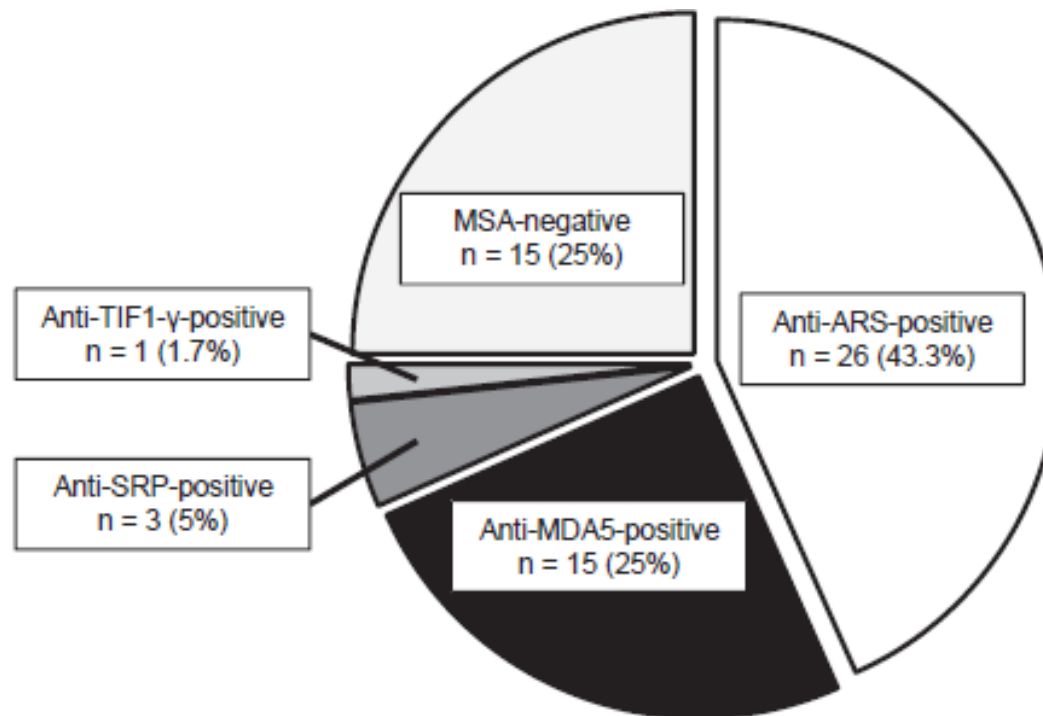
Anti-JS

Anti-YRS

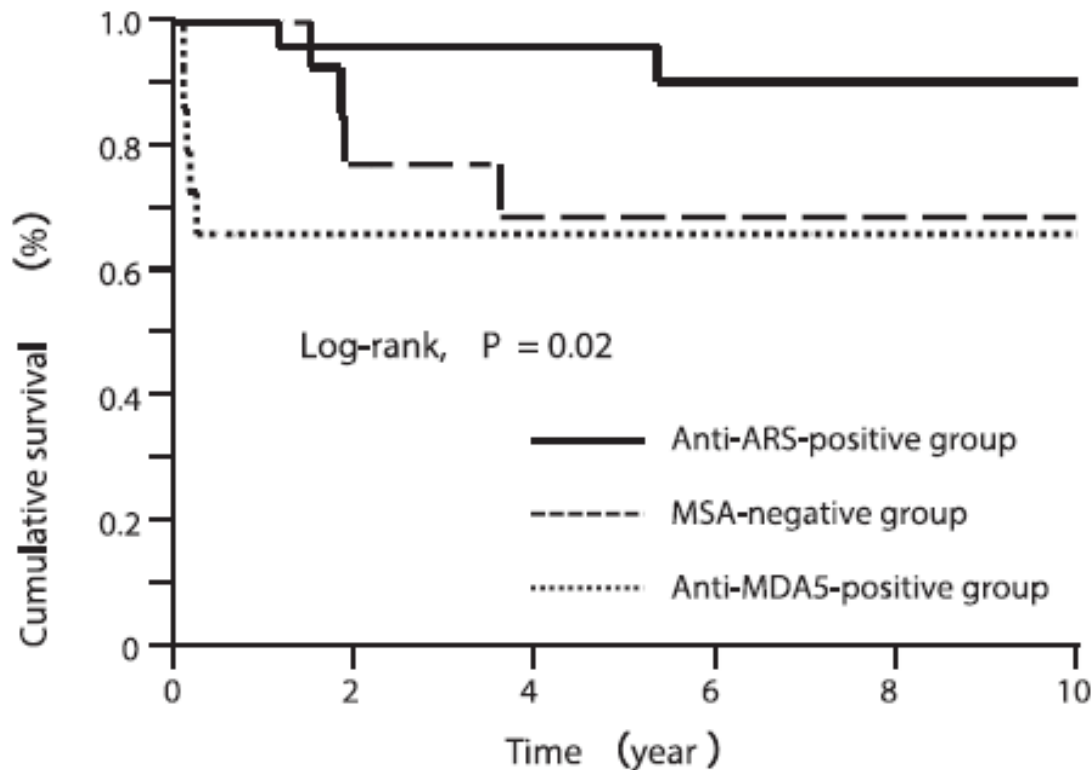
Myositis associated antibodies

a-PM-Scl
a-Ku
a-Ro 52
a-nRNP

Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease



Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease



Περιστατικό 1

- Γυναίκα 47 ετών
- Βήχας, αρθραλγίες άκρων χειρών
 - Πνευμονολόγος – Modelukast
 - Αρθραλγίες, αρθρίτιδα συμμετρική καρπών και εγγύς φαλαγγικών άνω άκρων
 - Οιδήματα βλεφάρων
- Φυσική εξέταση
 - Οίδημα βλεφάρων
 - Χέρια μηχανικού
 - Ελάχιστοι τρίζοντες στις βάσεις

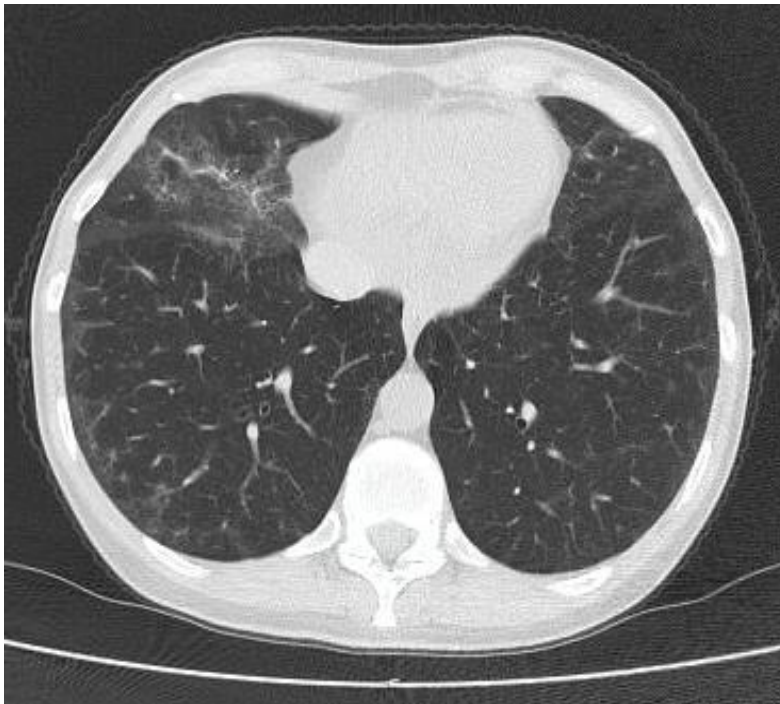
Περιστατικό 1

- Εργαστηριακά ευρήματα
 - Φυσιολογική σπειρομέτρηση
 - DLCO 90%
 - ANA cytoplasmic pattern 1/160 fine speckled
 - A-Jo1+
 - CRP φυσιολογική
- Θεραπεία
 - Κορτικοειδή & Μεθοτρεξάτη



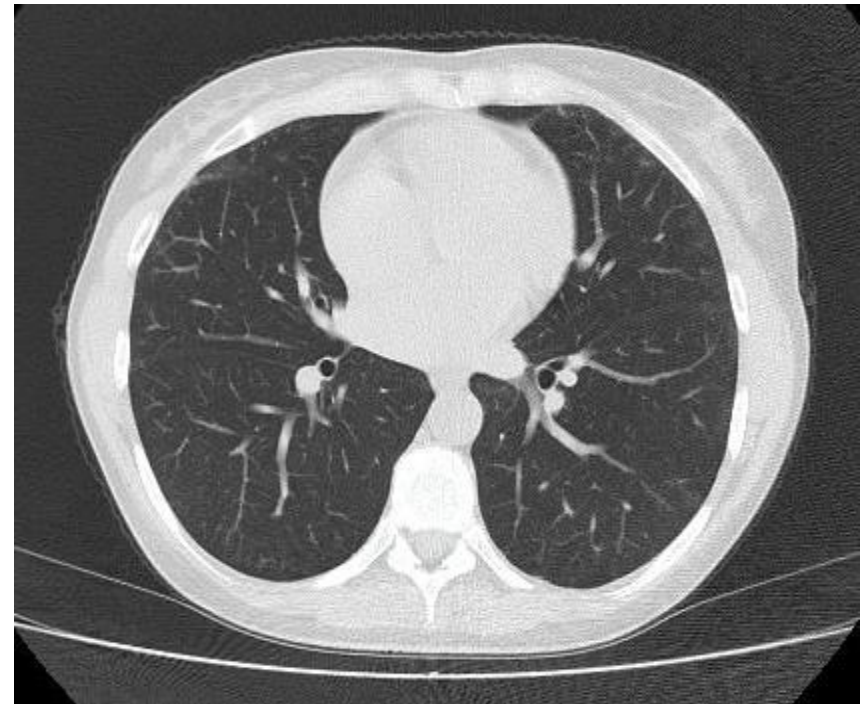
Περιστατικό 1

- 2 έτη μετά



Mabthera/ 2κύκλοι & MTX

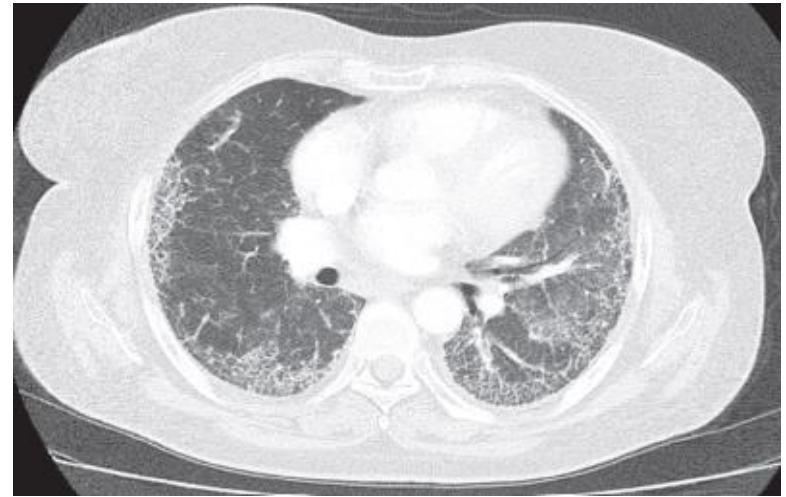
- 3 έτη μετά



MTX

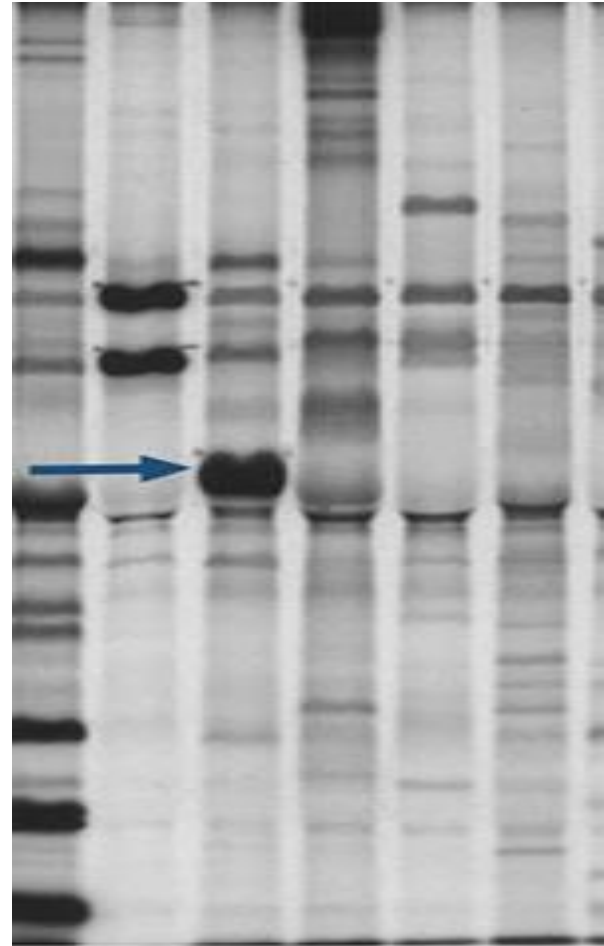
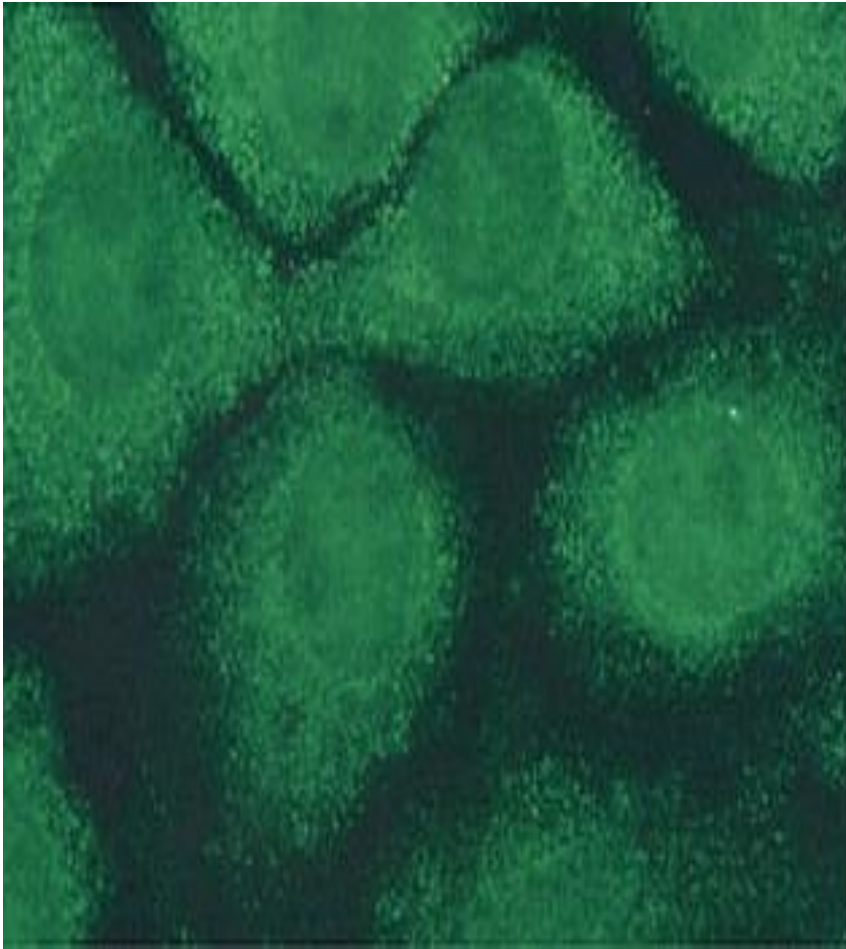
Περιστατικό 2

- **53 ετών γυναίκα**
 - πρόσφατες γενικευμένες αρθραλγίες και προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια
- **ΦΕ:**
 - Οιδηματώδη άκρα χέρια, τρίζοντες στις βάσεις του θώρακα
- **Εργαστηριακά**
 - ANA: 1/160 κυτταροπλασματικός λεπτός στικτός τύπος
 - α-SRP



- CT : UIP
- Κορεσμός 92%
- PH: 7,45, PCO₂: 32, PO₂:62
- Κ/ες βρογχικών εκκρίσεων (-)

α -SRP. Ανοσοφθορισμός/ ανοσοκαθήλωση



Περιστατικό 2

- Θεραπευτική αντιμετώπιση
 - Μηνιαίες ώσεις μεθυλπρεδνιζόνης (1γρ) και κυκλοφωσαμίδης (1γρ/μ2 επιφανείας σώματος)
- 6 μήνες μετά



Περιστατικό 3

- 43 ετών γυναίκα αγρότισσα
 - 20 ημέρες
 - Δύσπνοια προσπάθειας,
 - Ατονία, Αρθραλγίες
- ΦΕ:
 - Οίδημα και ερυθρότητα βλεφάρων
 - Αγγειοκινητικά άκρα χέρια και
 - σκασμένα
 - Τρίζοντες στις βάσεις
- Εργαστηριακά
 - CPK:1162 mg/dl
 - ANA: 1/640 κυτταροπλασματικός
 - λεπτός στικτός τύπος
 - α-Ro 52



Διαβρογχική βιοψία:
αποφρακτική βρογχιολίτιδα

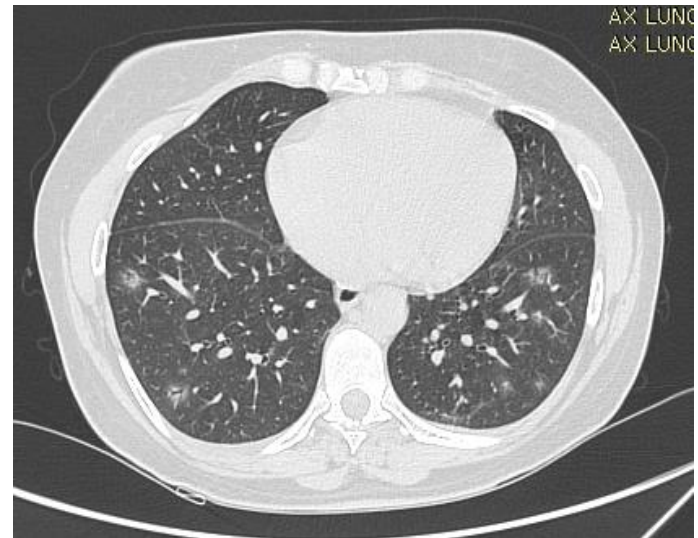
Περιστατικό 3- Διάγνωση/Θεραπεία

- ILD/BOOP
- Μυοσίτιδα;
- όχι ειδικά αυτοαντισώματα μυοσίτιδας
- α-Ro52
- Κορτικοειδή και MTX

Περιστατικό 3- 8 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας



ANA: 1/640, α-Ro52(+)



ANA:1/160, α-Ro52(-)

Συσχετίσεις των α-Ro52 & α-Ro60 αυτοαντισωμάτων με κλινικές εκδηλώσεις /Διάμεση πνευμονική Νόσος

Types of Autoantibodies (%)	Anti-Ro52+ patients with ILD (N=11)	Anti-Ro52+ patients without ILD (N=232)	p
ANA (≥1:160)	91	89	ns
Anti-dsDNA	14	10	ns
Anti-La	0	12	ns
Anti-M2	33	13	ns
Anti-UnRNP	1	4	ns
Anti-Sm	1	5	ns
Anti-histones	0	3	ns
Anti-Ribosomal P	10	1	ns
Anti-Jo-1	36	3	0.003
ACA	20	4	ns
Anti-PM-Scl	5	3	ns
Anti-Ku	0	4	ns
Anti-CENPB	9	3	ns
Anti-Scl-70	0	3	ns
Anti-PCNA	0	0	ns

- 45% IIM
- 18% δεν πληροί κριτήρια για συστηματική αυτοάνοση νόσο
- 9% SLE
- 3% SS

Θεραπευτικές προσεγγίσεις της διάμεσης πνευμονικής νόσου στο σύνδρομο αντισυνθετασών

Drug	Suggested Starting Dose	Clinical Use	Monitoring	Adverse effects*
Corticosteroids	1 mg/kg/day	First-line therapy	Glucose, weight, blood pressure	Hypertension, weight gain, hyperglycemia
Azathioprine	1 mg/kg/day	Most common second-line agent	CBC, renal/liver function	Leukopenia, hepatic injury, pancreatitis
Mycophenolate mofetil	500 mg twice daily	Second-line agent in addition to corticosteroids	CBC	Diarrhea, cytopenias
Tacrolimus	1 mg twice daily	Add-on therapy	Renal function, blood pressure, electrolytes, CBC, drug level	Renal failure, hypertension, hyperglycemia
Rituximab	**	Rescue therapy, added to standard immunosuppression	CBC	Infection, neutropenia, infusion reaction
Cyclophosphamide	1–2 mg/kg/day by mouth or 500–1000 mg IV every 4 weeks**	Rescue therapy (e.g. ARDS)	CBC, urinalysis, renal function	Malignancy, cytopenias, hemorrhagic cystitis, sterility
IVIG	**	Add-on therapy	Immunoglobulin G levels	Infusion reaction, infection from donor

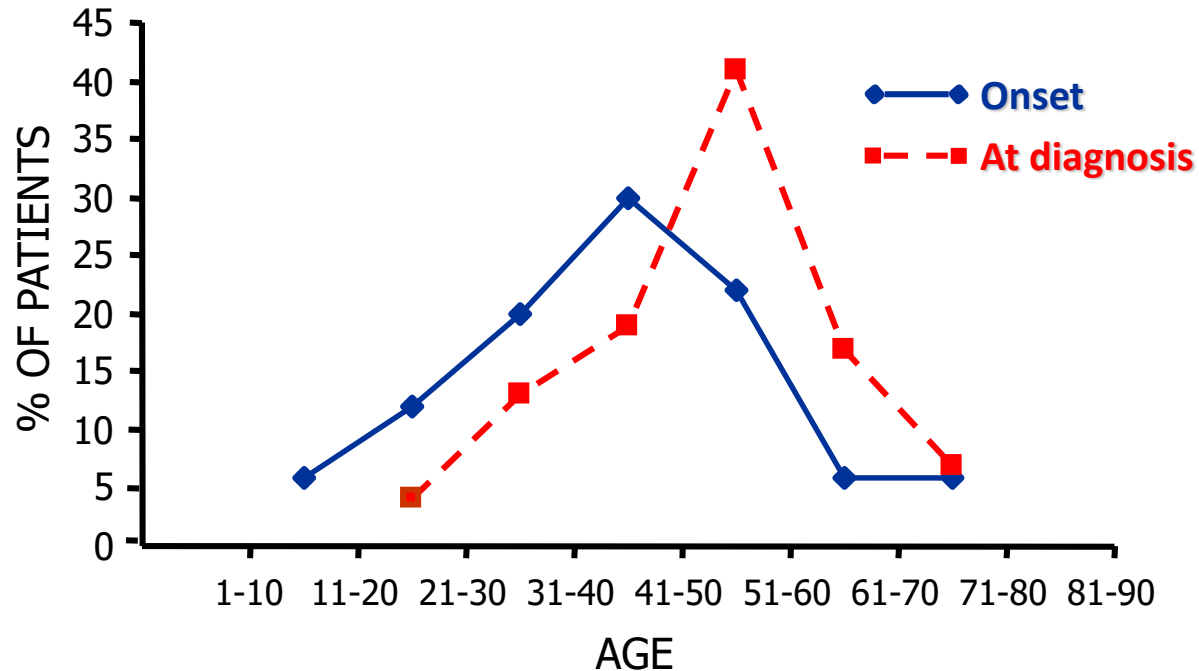
Σύνδρομο Sjögren



Σύνδρομο του Sjogren

- **Νόσος γυναικών: 9/1**
- **Αντισώματα σε Ro και La**
- **Προσβάλει σιελογόνους και δακρυϊκούς αδένες και άλλα όργανα με εκκριτικά επιθηλιακά κύτταρα**
- **Εμφανίζει συστηματικές εκδηλώσεις**
- **Μεταπίπτει σε λέμφωμα**

Primary Sjögren's syndrome



The frequency distributions of ages at onset of symptoms & at diagnosis of primary Sjögren's syndrome

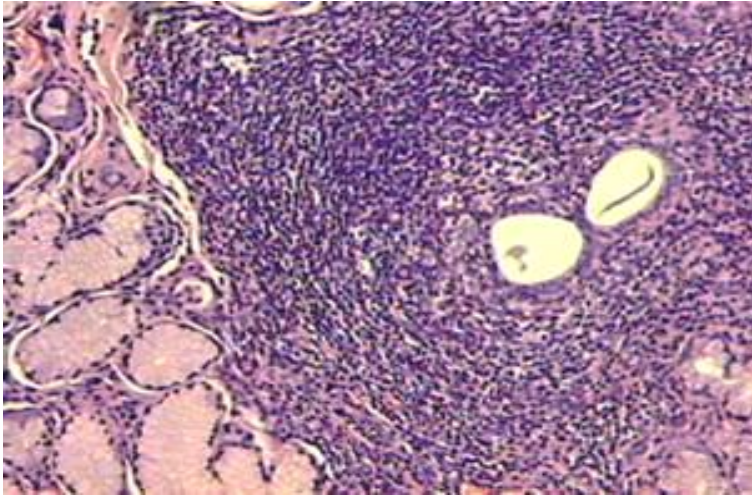
Primary Sjögren's syndrome

Manifestations	1 st symptoms	At diagnosis
	% patients (<i>n</i> =261 <i>pSS</i>)	
Dry eyes	47	95
Dry mouth	42	90
Parotid gland enlargement	16	49
Arthralgia/arthritis	34	70
Raynaud's phenomenon	19	41
Dry cough	3	30
Dyspareunia	4	29
Purpura	1	10

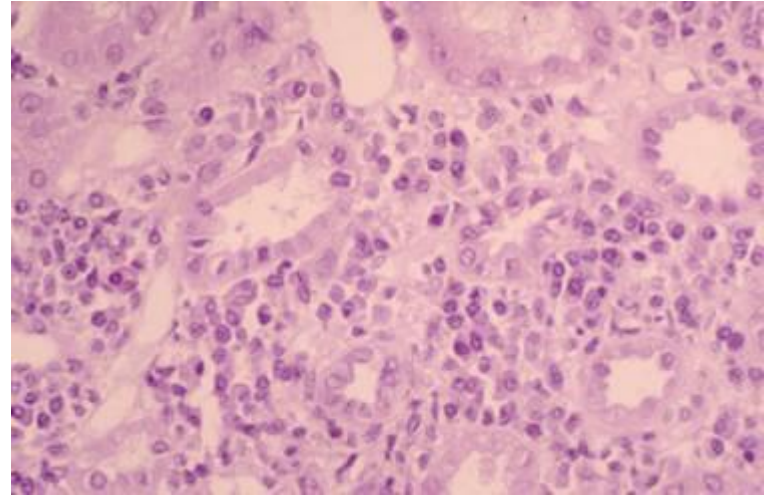
Primary Sjögren's Syndrome

Systemic manifestations	Frequency (%)
Arthralgia/arthritis	60
Raynaud's phenomenon	30
Purpura/Vasculitis	15
Lung involvement	10
Kidney involvement	10
Liver involvement	5
Muscle involvement	1

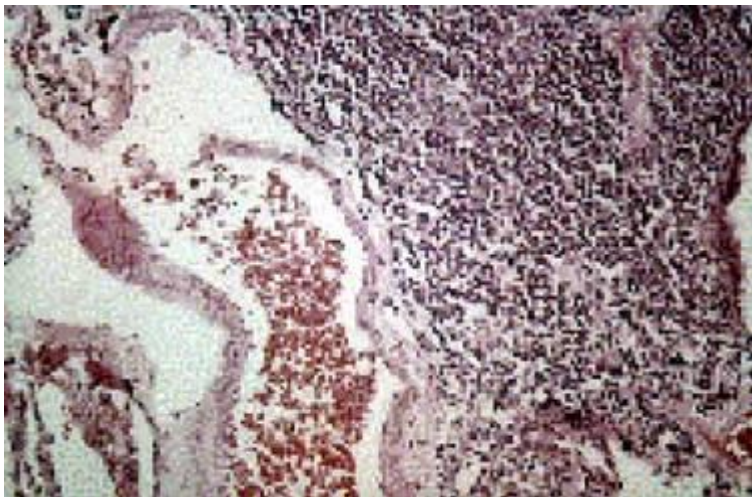
Sjögren's Syndrome – Autoimmune Epithelitis



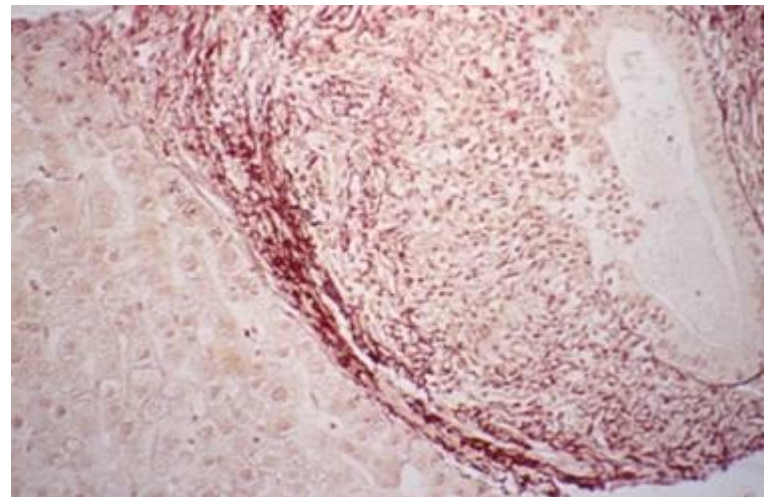
Labial Minor Salivary Gland



Kidney

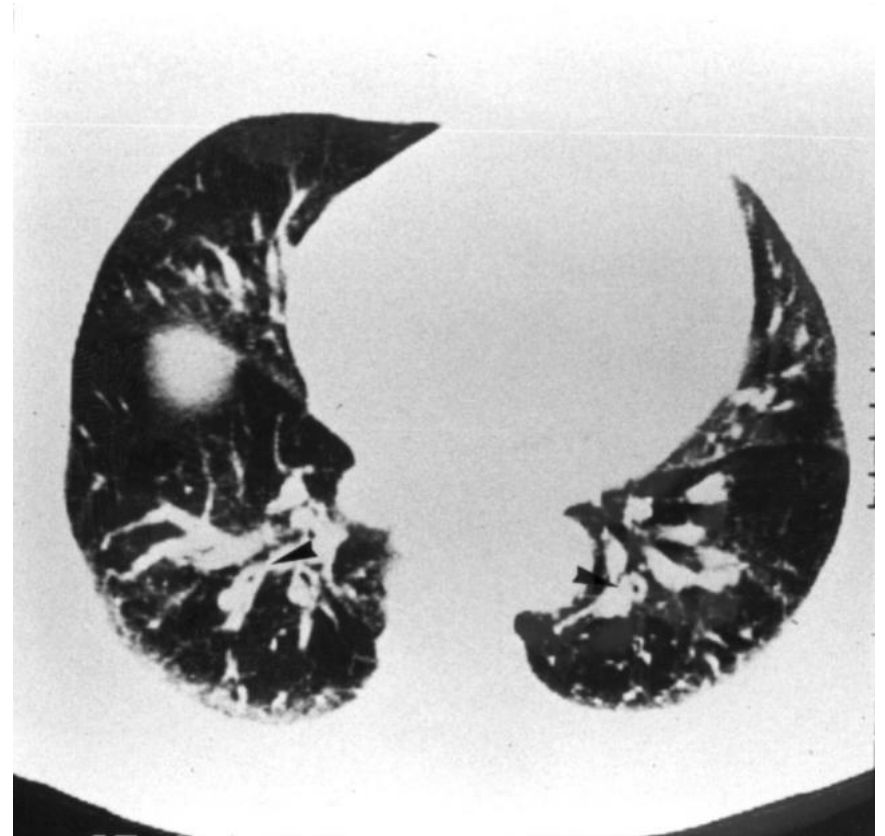
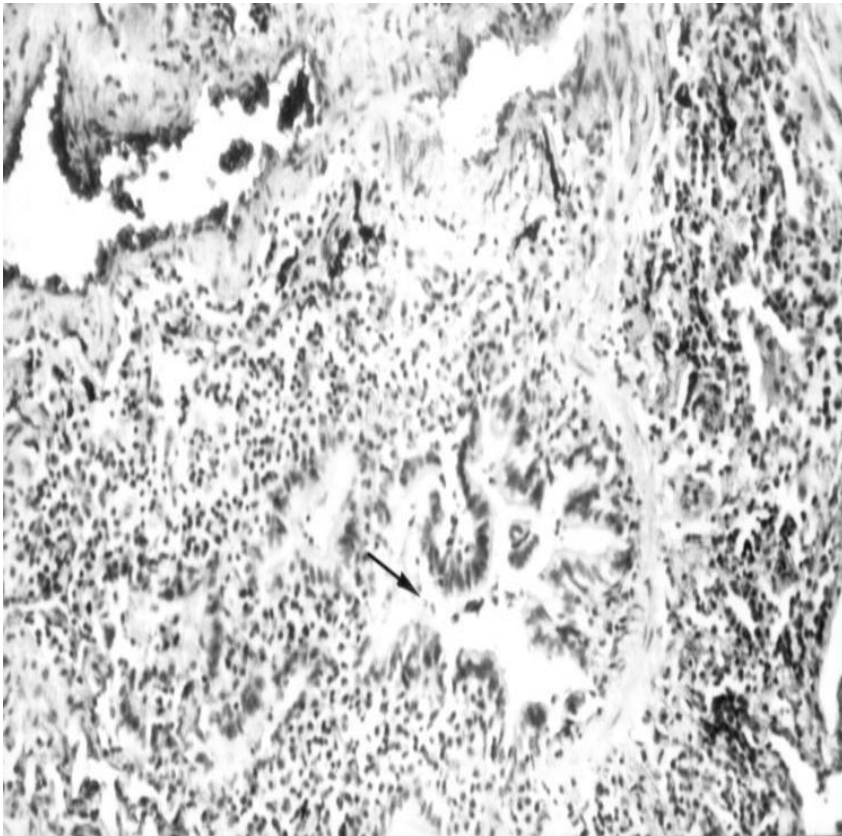


Lung



Liver

Lung involvement in primary Sjögren's syndrome is mainly related to the small airway disease



Σύνδρομο Sjogren /ΔΠΝ

- **9-20% κλινικά σημαντική πνευμονική προσβολή**
 - Νόσος αεραγωγών
 - Διάμεση πνευμονική νόσος
 - Λεμφοϋπερπλαστική νόσος
- **35-50% παθολογικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία**
- **Αποφρακτικού και περιοριστικού τύπου διαταραχές στις λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονα**
- **Σχετίζεται με υπεργαμμασφαιριναιμία, αυτοαντισώματα**

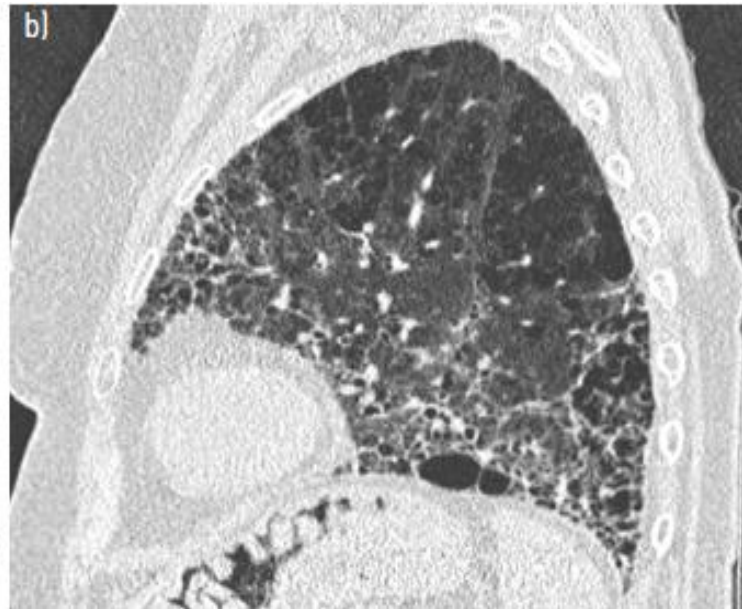
Σύνδρομο Sjogren /ΔΠΝ

Thoracic manifestations	Prevalence	Peculiar aspects in Sjögren's syndrome
Airway disease		
Cough	41–61% [#]	
BHR	42–60% [#]	
Bronchiolitis	12–24% [#]	Mainly follicular bronchiolitis
Bronchiectasis	7–54% [#]	Mainly cylindrical bronchiectasis
Pulmonary infections	10–35% [#]	
Interstitial lung disease		
Nonspecific interstitial pneumonia	45% [¶]	
Usual interstitial pneumonia	16% [¶]	
Lymphocytic interstitial pneumonitis	15% [¶]	
Organising pneumonitis	11% [#]	

Σύνδρομο Sjogren

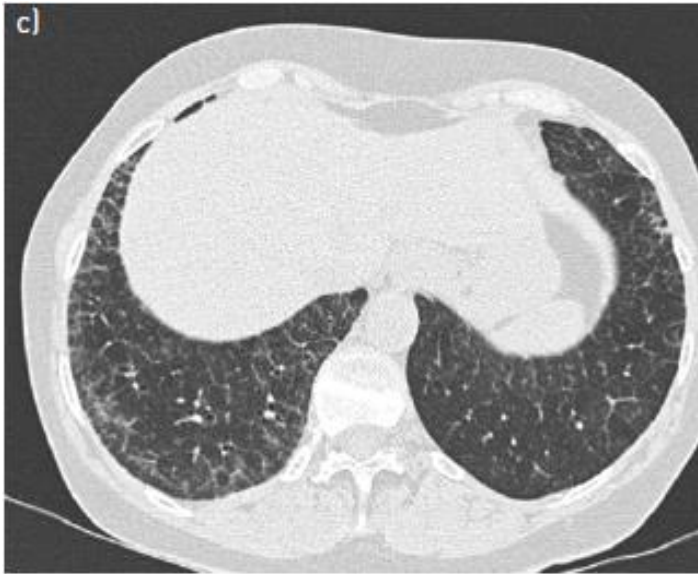


UIP

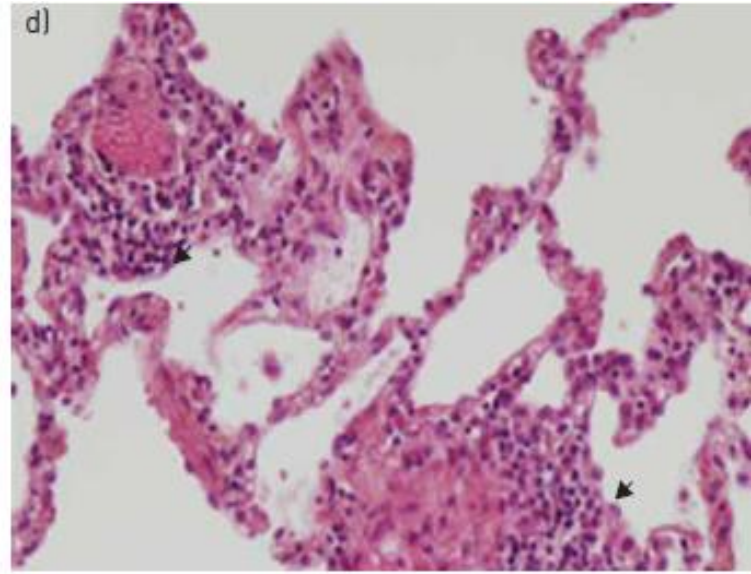


Εικόνα Μελισσο κηρύθρας και
Εμφύσημα

Σύνδρομο Sjogren



LIP



Λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα

Σύνδρομο Sjogren



BALT



LIP

Σύνδρομο Sjogren

- Πότε θεραπεύουμε;
 - Όταν έχουμε επίμονη συμπτωματολογία, διαταραγμένες λειτουργικές δοκιμασίες, σοβαρή ακτινολογική εικόνα
 - Κορτικοειδή, ανοσοτροποποιητικά; (όχι κυκλοφωσφαμίδη)
 - α-CD20(Rituximab);
 - α-CTLA4(abatacept);

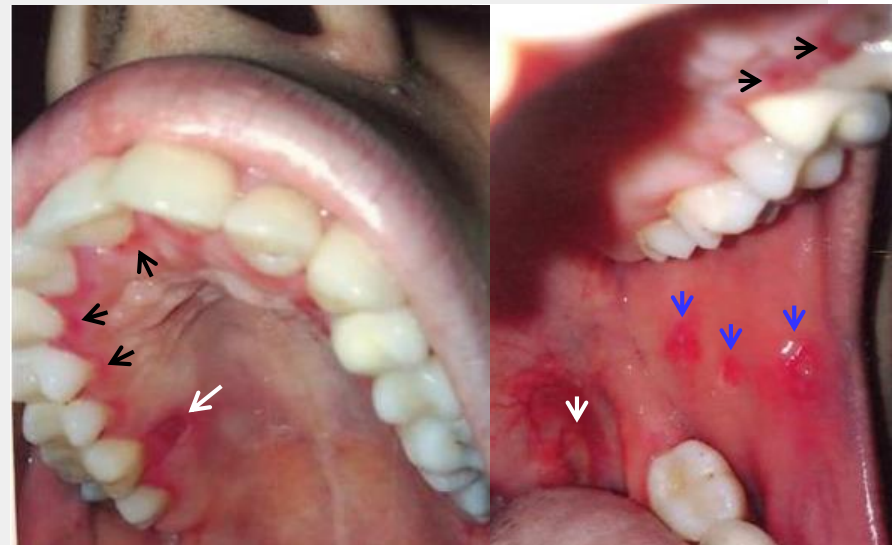
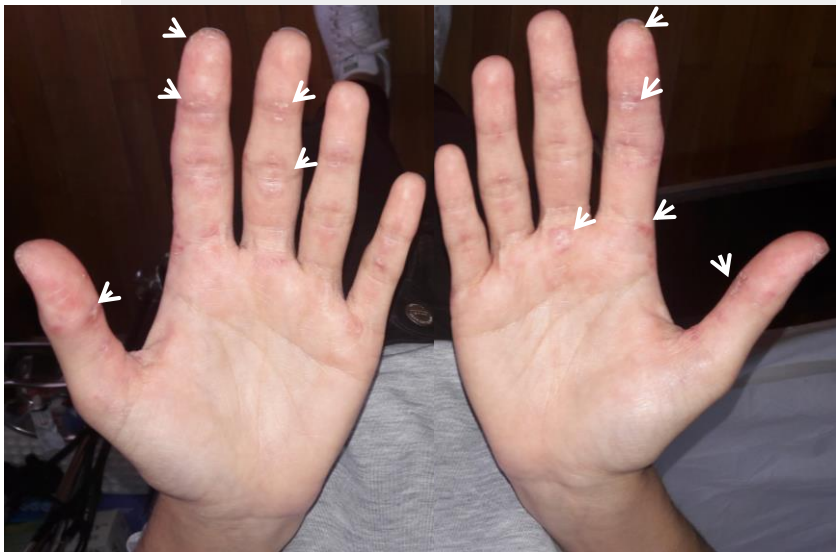
Περιστατικό 4

- Γυναίκα 25 ετών γυναίκα
- -2 εβδομάδες:
 - Επώδυνα έλκη στοματικού βλενογόννου
 - Αρθραλγίες των μικρών αρθρώσεων των άκρων χειρών
 - Δερματικές βλάβες σε αμφότερα τα χέρια

Περιστατικό 4

Φυσική εξέταση:

- Υπερκερατωσικές βλατίδες και σχάσεις του δέρματος στα ακροδάκτυλα και τις παλάμες (**χέρια μηχανικού**)
- Συμμετρική αρθρίτιδα των ΕΜΦ αρθρώσεων των άκρων χειρών
- Διαβρωτικά έλκη στοματικού βλενογόννου και υπερώας καθώς και ερυθηματώδη ουλίτιδα
- Ακρόαση των πνευμόνων: τρίζοντες στη βάση του δεξιού πνεύμονα



Περιστατικό 4

Εργαστηριακός έλεγχος:

- **Αναιμία** (Hb = 11.4 mg/dl)
- **Μικρή ↑ ηπατικών ενζύμων** (AST = 58U/L, φτ< 40U/L, ALT = 66U/L, φτ < 56IU/L)
- **↑ μυικών ενζύμων** (CPK = 634U/L, φτ< 198U/L)
- Υπεργαμμασφαιριναιμία, γ-σφαιρίνες 19.7%
- CRP, συμπλήρωμα, αυτοαντισώματα (ANA, anti-ENAs, RF, anti-CCP, ANCA, αυτοαντισώματα μυοσίτιδος): **αρνητικά**
- HIV, HCV, HBV: **αρνητικά**

Περιστατικό 4

Αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HR):



υποπλευρικές βλάβες δίκην θολής υάλου
στο δεξιό κάτω πνευμονικό λοβό

Περιστατικό 4

- Βλάβες στοματικού βλενογόννου
- Αρθρίτιδα
- Χέρια μηχανικού
- Ηπατική, μυϊκή, πνευμονική προσβολή

Ποιές οι πιθανές διαγνώσεις;



Περιστατικό 4

Πιθανές διαγνώσεις;

- Αγγειίτιδα (απίθανη)
- Μυοσίτιδα (πιθανή)

Θεραπεία:

- Πρεδνιζολόνη 0.5mg /Kg ΣΒ
- Μεθοτρεξάτη 0.2 mg/ Kg/εβδομάδα

Σημαντική βελτίωση (μετά 2 εβδομάδες)
στοματικών, δερματικών βλαβών, αρθρίτιδας
και φυσιολογικές τιμές ηπατικών/μυικών
ενζύμων



Περιστατικό 4

+ 4 εβδομάδες:

- Πυρετικά κύματα 39°C
- Δύσπνοια και ταχύπνοια
- Ταχυκαρδία
- Υποξία (PO₂ = 79mmHg, PCO₂ = 36mmHg, pH = 7.45, HCO₃ = 26mmo/L, κορεσμός οξυγόνου =87%)
- Πνευμονικές δοκιμασίες : TLC = 58%, FVC = 55%, DLCO = 50% (Περιοριστικό πρότυπο)
- ↓ Αναιμίας (Hb = 9.9 mg/dl)
- ↑ ΤΚΕ = 60mm/h και CRP = 25 mg/L

Περιστατικό 4

+ 4 εβδομάδες :

Αξονική τομογραφία θώρακος (HR):

- Εκτεταμένες βλάβες δίκην θολής υάλου σε αμφότερα το μέσο και κάτω πνευμονικό πεδίο
- Περιφερική πύκνωση κάτω λοβών
- Απουσία βλαβών δίκην μελισσοκυρήθρας

- Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ή βιοψία πνεύμονα δεν έγιναν λόγω βαρύτητας νόσου
- Πολλαπλές καλλιέργειες αίματος αρνητικές



Περιστατικό 4

4 εβδομάδες αργότερα:

Αξονική τομογραφία θώρακος (HR):

- Εκτεταμένες βλάβες δίκην θολής υάλου σε αμφότερα το μέσο και κάτω πνευμονικό πεδίο
- Περιφερική πύκνωση κάτω λοβών
- Απουσία βλαβών δίκην μελισσοκερύθρας

Διάμεση πνευμονική νόσος με
αποφρακτική βρογχολίτιδα με
οργανούμενη πνευμονία

Θεραπεία;;;



Περιστατικό 4

Θεραπεία:

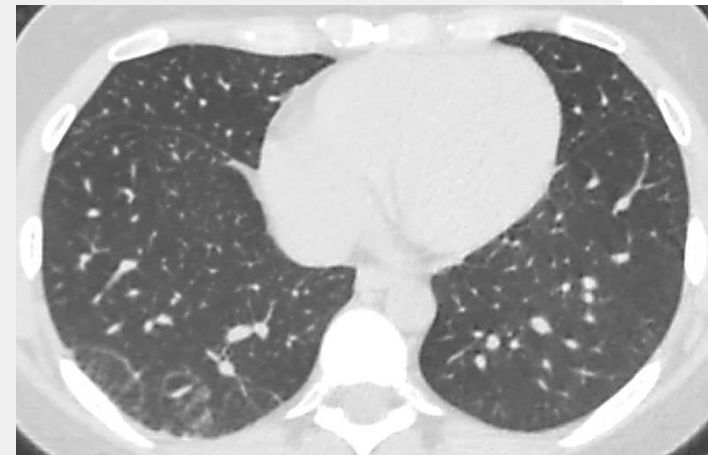
- Μεθυλπρεδνιζολόνη 1gr ενδοφλέβια και στη συνέχεια 1mg/kg ΣΒ
- 6 ενδοφλέβιες μηνιαίες ώσεις ανοσοσφαιρινών (0.4mg/kg ΣΒ/ημέρα X 5 ημέρες)
- Μεθοτρεξάτη 0.2 mg/ Kg/εβδομάδα
- Κυκλοσπορίνη-A 0.2 mg/kg ΣΒ/ημέρα

4 μήνες μετά

- Πλήρης ύφεση συμπτωμάτων και ευρημάτων
- Αξονική τομογραφία θώρακος (HR): υποχώρηση πυκνωτικών βλαβών και βλαβών δίκην θαμβής υάλου

2 χρόνια μετά

- Πλήρης ύφεση κλινική, εργαστηριακή και ακτινολογική



Περιστατικό 4

Ιδιαιτερότητες του περιστατικού:

- Ασύνηθης η έναρξη μυοσίτιδας με στοματικές βλάβες
- Αρνητικά αυτοαντισώματα μυοσίτιδος
- Ταχυτάτη ανάπτυξη πνευμονικής προσβολής και
- Άμεση ανάγκη έναρξης συνδυασμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας
- Διάμεση πνευμονική νόσος με αυτοάνοσες εκδηλώσεις

Διάμεση πνευμονοπάθεια με αυτοάνοσες εκδηλώσεις

Classification criteria for interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) [1].

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 (1) feature from at least two (2) of these domains:

A. Clinical domain	B. Serologic domain	C. Morphologic domain
1. Distal digital fissuring (i.e. 'mechanic hands') 2. Distal digital tip ulceration 3. Inflammatory arthritis or polyarticular morning joint stiffness >60 min 4. Palmar telangiectasia 5. Raynaud's phenomenon 6. Unexplained digital edema 7. Unexplained fixed rash on the digital extensor surfaces (i.e. 'Gottron's sign')	1. ANA, either diffuse, speckled, or homogeneous patterns at >1:320 titer <u>OR</u> ANA nucleolar pattern at any titer <u>OR</u> ANA centromere pattern at any titer 2. RF > 2 × ULN 3. Anti-CCP 4. Anti-dsDNA 5. Anti-Ro (SS-A) 6. Anti-La (SS-B) 7. Anti-ribonucleoprotein 8. Anti-Smith 9. Anti-topoisomerase (Scl-70) 10. Anti-tRNA synthetase (eg, Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, tRS) 11. Anti-PM-Scl 12. Anti-MDA5 (CADM-40)	1. Suggestive radiology patterns by HRCT: a. NSIP b. OP c. NSIP with OP overlap d. LIP 2. Histopathology patterns or features by surgical lung biopsy: a. NSIP b. OP c. NSIP with OP overlap d. LIP e. Interstitial lymphoid aggregates with germinal centers f. Diffuse lympho-plasmacytic infiltration (with or without lymphoid follicles) 3. Unexplained multi-compartment involvement^a: a. Pleural effusion or thickening b. Pericardial effusion or thickening c. Intrinsic airways disease d. Pulmonary vasculopathy

HRCT = high-resolution computed tomography scan; ILD = interstitial lung disease; IPAF = interstitial pneumonia with autoimmune features; LIP = lymphocytic interstitial pneumonia; NSIP = nonspecific interstitial pneumonia; OP = organizing pneumonia; RTX = rituximab; SD = standard deviation; UIP = usual interstitial pneumonia.

^a Either by: thoracic imaging, lung histopathology, right heart catheterization, pulmonary physiology.

Συμπεράσματα

A Κάθε ασθενής με διάμεση πνευμονική νόσο πρέπει να υποβάλλεται σε:

- Λεπτομερές ιστορικό και πλήρη φυσική εξέταση για την αναγνώριση συμπτωμάτων και σημείων υποκείμενης αυτοάνοσης νόσου.
- Ειδικό ανοσολογικό έλεγχο που να περιλαμβάνει
 - Ρευματοειδή Παράγοντα και α-CCP,
 - Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA),
 - Όλα τα αντισώματα κατά εκχυλισμάτων πυρήνα (ENA) και
 - Ειδικά αυτοαντισώματα σχετιζόμενα με μυοσίτιδα/δερματομυοσίτιδα

B Στενή συνεργασία των σχετικών υποειδικών γιατρών

Γ Η έγκαιρη ανοσοτροποποιητική αγωγή

μπορεί να αλλάξει ριζικά την φυσική ιστορία της νόσου και το προσδόκιμο επιβίωσης.