



«Πνευμονική συμμετοχή σε συστηματικά ρευματικά νοσήματα»
Πρόγνωση της ρευματικής νόσου και εξέλιξη της αναπνευστικής λειτουργίας
επί πνευμονικής προσβολής



Τσαλαπάκη Χριστίνα
Ρευματολόγος, Επιμελήτρια Β'
Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας
Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ



ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΣΕ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Σε έλληνες ασθενείς ILD

12%: Νοσήματα συνδετικού ιστού

- Συχνή αιτία θανάτου
- Υποκλινική προσβολή

Table 1 Numbers of prevalent cases of ILDs in the Greek population.

Clinical entity	Prevalent cases (%)	Prevalence (10 ⁻⁵)
Sarcoidosis	330 (34.1)	5.89
IIPs	285 (29.5)	5.09
IPF—UIP	189 (19.5)	3.38
NSIP	27 (2.8)	0.48
COP/BOOP	51 (5.3)	0.91
LIP	4 (0.4)	0.07
RBILD	4 (0.4)	0.07
DIP	8 (0.8)	0.14
AIP	2 (0.2)	0.04
Connective tissue diseases	120 (12.4)	2.14
Scleroderma	45 (4.6)	0.80
Rheumatoid arthritis	43 (4.4)	0.77
Dermatomyositis/polymyositis	7 (0.7)	0.13
Systemic lupus erythematosus	7 (0.7)	0.13
Sjögren's syndrome	5 (0.5)	0.09
Mixed connective tissue disease	2 (0.2)	0.04
Not specified	11 (1.1)	0.20
ILD unclassified, not otherwise specified	82 (8.5)	1.46
Histiocytosis	37 (3.8)	0.66
Hypersensitivity pneumonitis	25 (2.6)	0.45
Chronic eosinophilic pneumonia	21 (2.2)	0.38
Drug-induced ILD	17 (1.8)	0.30
Occupational	20 (2.0)	0.36
Vasculitides	14 (1.5)	0.25
Lymphangiomyomatosis	6 (0.6)	0.11
Alveolar proteinosis	5 (0.5)	0.09
Hemosiderosis	1 (0.1)	0.02
Bronchiolitis obliterans	4 (0.4)	0.07
Total	967	17.3

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΣΕ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Table 1. Pattern of respiratory involvement in connective tissue disease

	Airways	Pleura	PAH	Muscle	ILD	ILD pattern
SSc	-/+	-/+	+++	-	+++++	NSIP>>>UIP
RA	++++	+++	-/+	-	++	UIP>NSIP>OP=DAD
PM/DM	-/+	-	-/+	++	++++	NSIP=OP>DAD>UIP
Sjögren's	+++++	-/+	+	-/+	+++	NSIP>LIP>OP=UIP=DAD
SLE	-/+	++++	++	+	+	NSIP>DAD=LIP=OP=UIP

Εργαλεία για τη διάγνωση και την αξιολόγηση της προσβολής του πνεύμονα σε ασθενείς με νόσημα συνδετικού ιστού

1. Κλινική εικόνα

2. Αντικειμενικά ευρήματα

3. Απεικόνιση (Αξονική τομογραφία-HRCT)

- Έκταση βλάβης
- Τύπος βλάβης (NSIP-UIP)

2. Λειτουργικές δοκιμασίες πνεύμονα (PFTs: FVC/DLCO)

- Διάγνωση - πορεία νόσου

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ

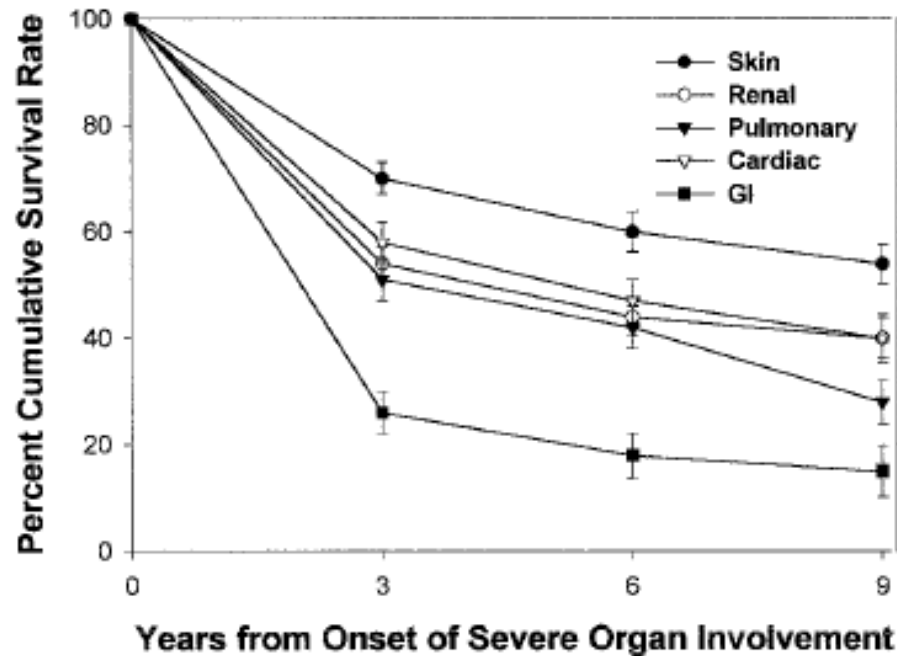
- Διάμεση πνευμονοπάθεια
>50% των ασθενών με ΣΣ
- Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση
8-12% των ασθενών με ΣΣ

Table 1. Pattern of respiratory involvement in connective tissue disease

	Airways	Pleura	PAH	Muscle	ILD	ILD pattern
SSc	-/+	-/+	+++	-	+++++	NSIP>>>UIP
RA	++++	+++	-/+	-	++	UIP>NSIP>OP=DAD
PM/DM	-/+	-	-/+	++	++++	NSIP=OP>DAD>UIP
Sjögren's	+++++	-/+	+	-/+	+++	NSIP>LIP>OP=UIP=DAD
SLE	-/+	++++	++	+	+	NSIP>DAD=LIP=OP=UIP

❖ 60% των θανάτων σε ασθενείς με ΣΣ οφείλονται στην πνευμονική νόσο

9ετής επιβίωση: 38% vs 72% στους ασθενείς χωρίς σοβαρή προσβολή

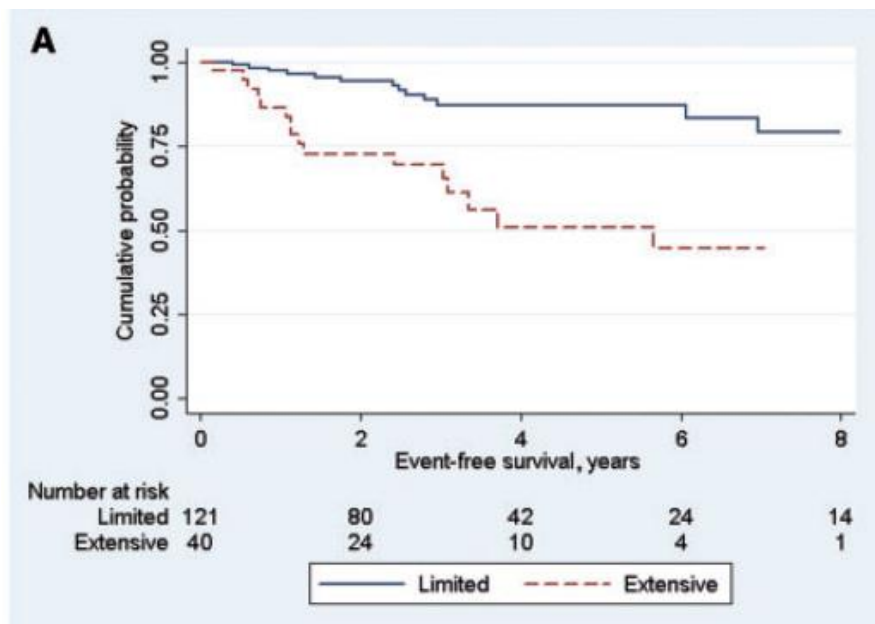


Επίδραση πνευμονικής προσβολής στην επιβίωση των ασθενών με ΣΣ

Factor	Effect on Mortality
Male sex ^{38,39,46}	Increased risk of mortality
African American race ^{7,40}	Potential increased risk of mortality
Increased age ^{25,38,39,42}	Consistently found to increase risk of mortality
Anti-topoisomerase I antibodies ^{43,44}	Increased risk of mortality
Diffuse cutaneous sclerosis ^{43,59}	Increased risk of mortality
Greater extent of ILD on HRCT imaging ^{39,46}	Consistently found to increase risk of mortality
Early progression of ILD based on pulmonary physiology ^{25,42,45}	An early decline in lung function is associated with an increased risk of mortality in both clinical trial ²⁵ and observational cohorts ^{42,45}
Baseline FVC ^{7,46,60}	Lower FVC is associated with an increased risk of mortality
Baseline DLCO ^{46,60}	Lower DLCO is associated with an increased risk of mortality
Presence of PH or PAH ^{46,59}	Increased risk of mortality
C-reactive protein (CRP) ^{52,60}	High levels associated with an increased mortality in a single-center, prospective cohort (N=266) ⁵² High levels associated with an increased mortality in a single-center, prspective cohort (N=75) ⁶⁰
CC chemokine ligand 18 (CCL18) ^{55,56}	Increased mortality in a single-center, prospective cohort (N=96) ⁵⁵ Increased mortality in 14-center, clinical trial cohort among patients randomized to CYC (N=71) ⁵⁶

Προγνωστικοί παράγοντες: Έκταση βλάβης (HRCT)

Όσο μεγαλύτερη είναι η έκταση της βλάβης στην **HRCT στο baseline**, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος επιδείνωσης/θανάτου.

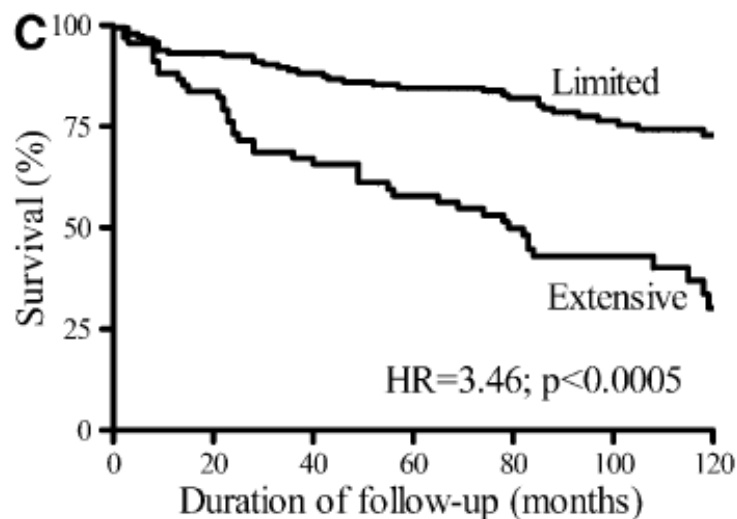
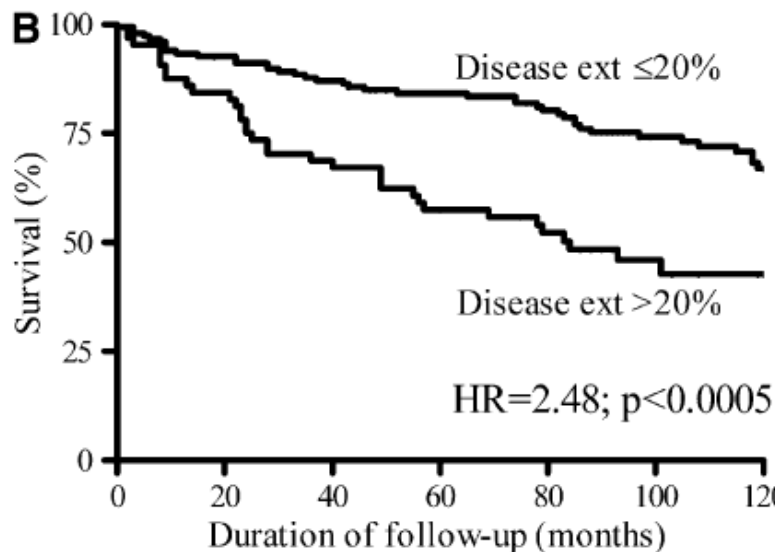


Variable	Adjusted HR (95% CI)	P
Extent of lung disease on HRCT _{FINAL}	3.00 (1.20, 7.51)	0.02
FVC, dl	0.95 (0.88, 1.03)	0.22
DL _{CO} /VA, ml/min/mmHg/l	0.61 (0.36, 1.05)	0.07
Anti-Scl-70+	0.49 (0.18, 1.35)	0.17
Age at HRCT	1.07 (1.02, 1.13)	0.005

x3 ο κίνδυνος

- limited disease (HRCT extent <20%)
- extensive disease (HRCT > 20%)

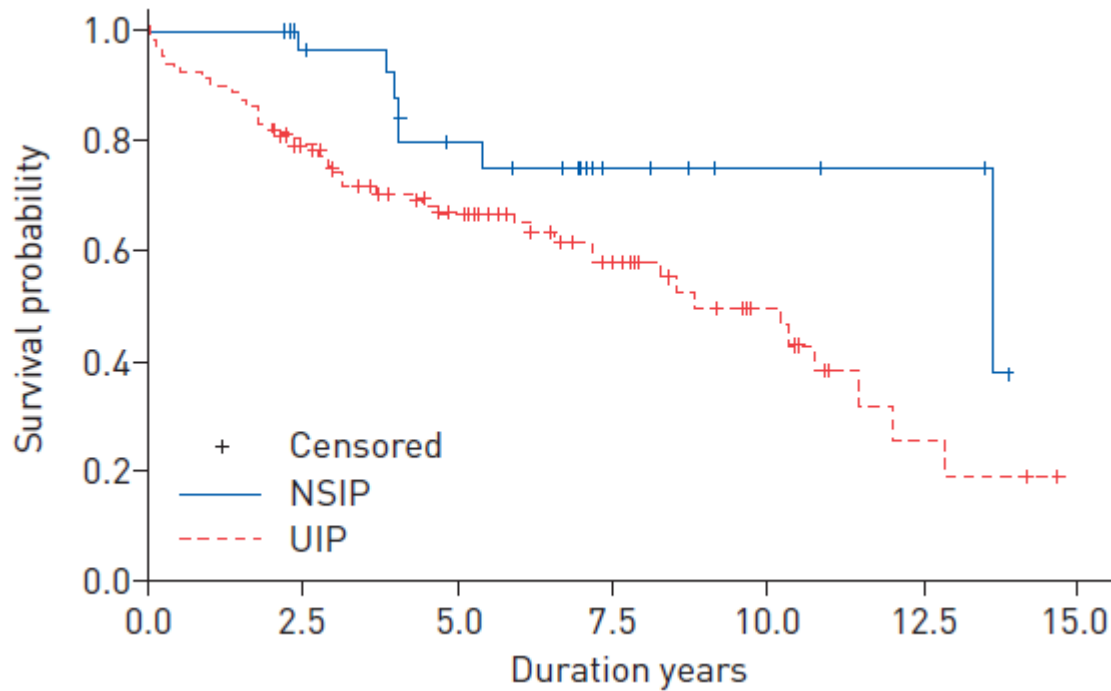
Προγνωστικοί παράγοντες: Έκταση βλάβης (HRCT)



- limited disease (HRCT extent $< 10\%$ or, when HRCT extent was 10–30%, FVC $> 70\%$)
- extensive disease (HRCT $> 30\%$ or, when HRCT extent was 10–30%, FVC $< 70\%$).

Προγνωστικοί παράγοντες: Τύπος βλάβης (HRCT)

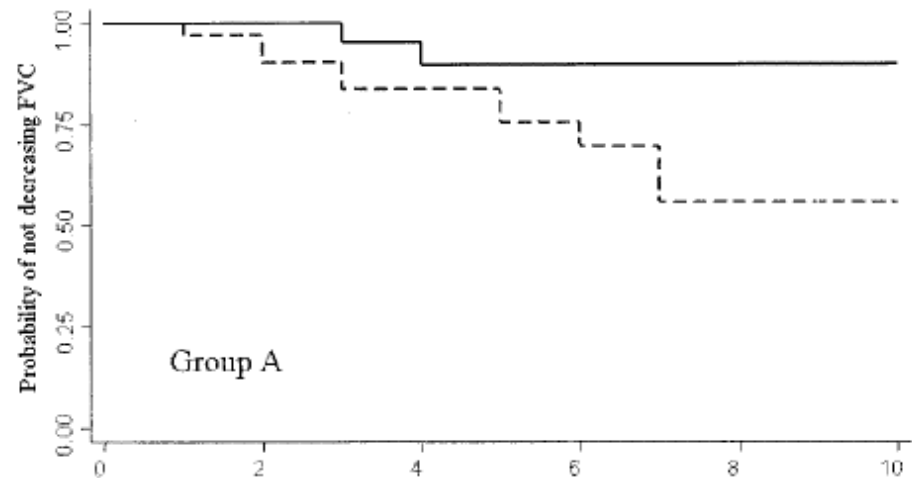
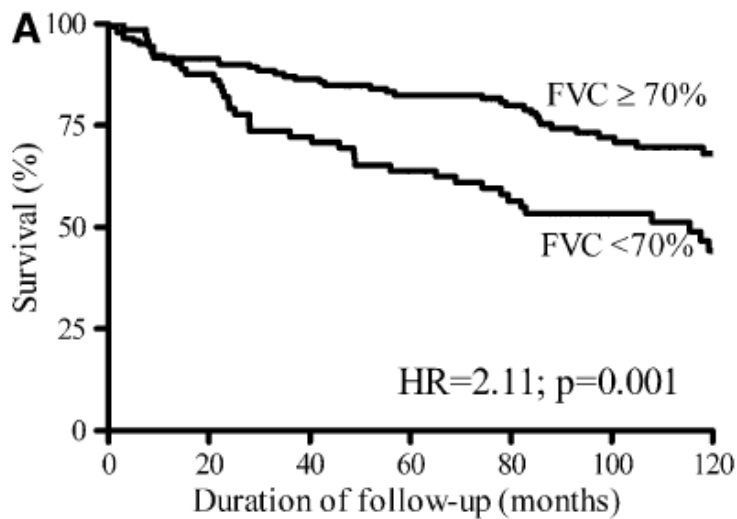
NSIP: καλύτερη πρόγνωση



Προγνωστικοί παράγοντες: Λειτουργικές δοκιμασίες (FVC)

Σημαντικός προγνωστικός δείκτης : αλλαγή του FVC το 1ο χρόνο

- $\geq 10\%$ μείωση από το baseline ή
- 5-9% μείωση + $\geq 15\%$ μείωση στην DLCO



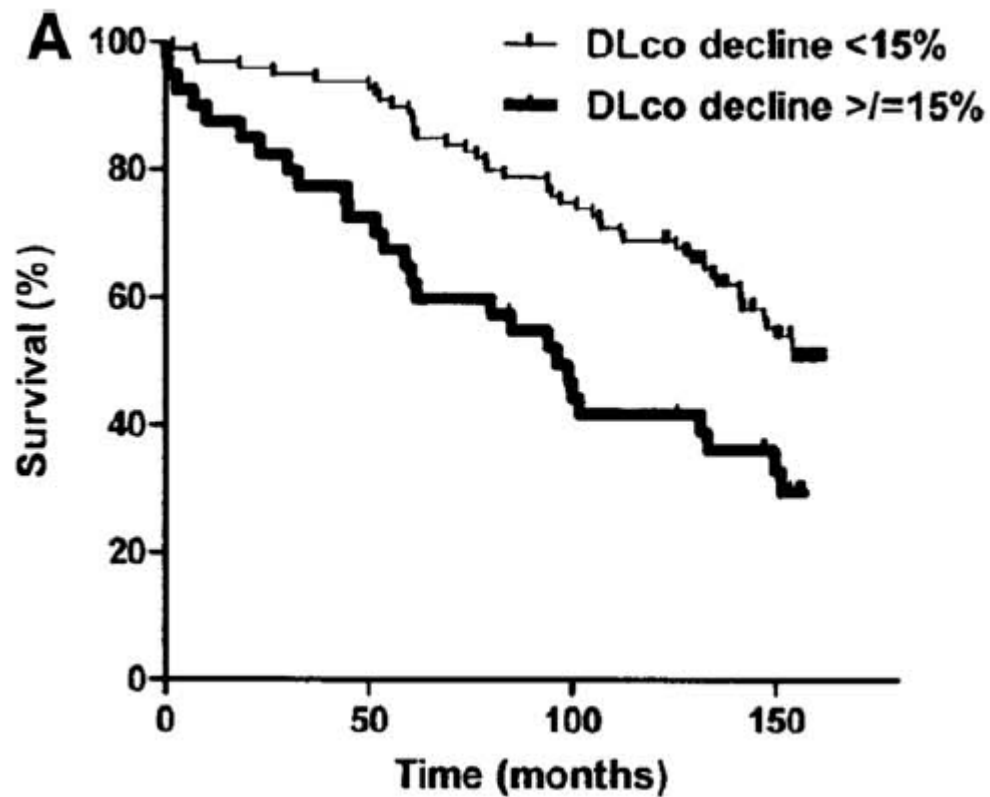
Φυσιολογική FVC στην αρχή της νόσου



Μεγαλύτερη πιθανότητα να διατηρηθεί η αναπνευστική λειτουργία στην πορεία

Προγνωστικοί παράγοντες: Λειτουργικές δοκιμασίες (DLCO)

Η μείωση της DLCO έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία στη 2ετία

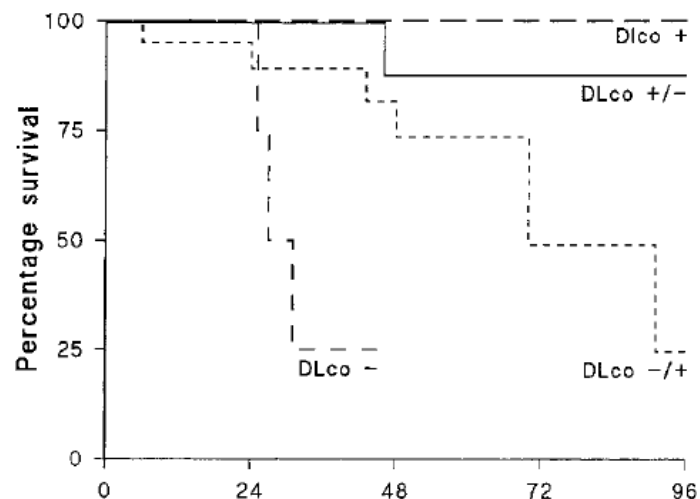
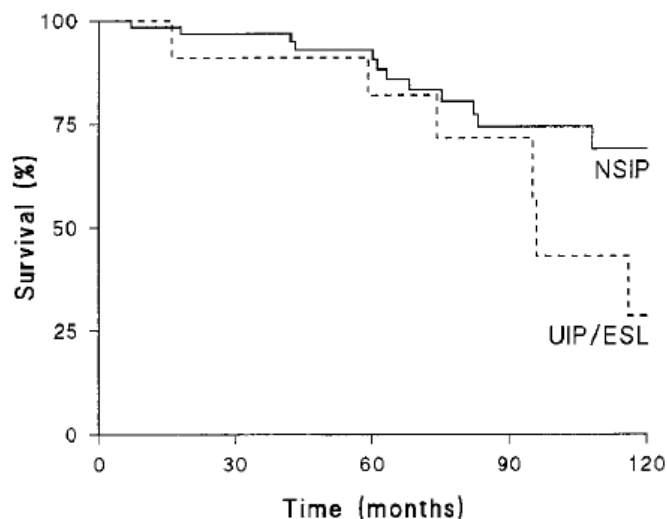


Προγνωστικοί παράγοντες: Λειτουργικές δοκιμασίες (DLCO)

Η μείωση της DLCO έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία από το ιστολογικό πρότυπο στην απεικόνιση

SSc-ILD patients (n = 80)

➤ surgical lung biopsy



Δείκτες χειρότερης πρόγνωσης: χαμηλή DLCO και πιο γρήγορη μείωση της DLCO

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ

Προσβολή πνεύμονα συνήθως συμβαίνει την πρώτη 5ετία από τη διάγνωση της RA
10-20% : Συμπτώματα από το αναπνευστικό προηγούνται της αρθρίτιδας

❖ Δευτεροπαθής στα πλαίσια της RA

1. Πλευρίτιδα
2. Ρευματοειδή Οζίδια
3. Προσβολή Αεραγωγών
Κρικοαρυταινοειδής αρθρίτιδα
Βρογχιεκτασίες
Αποφρακτική Βρογχιολίτιδα
4. Διάχυτη Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)
5. Σπάνιες: PAH, αγγειίτιδα κ.α.

❖ Επιπλοκή από τη θεραπεία

1. Λοίμωξη
2. Τοξικότητα από φάρμακα

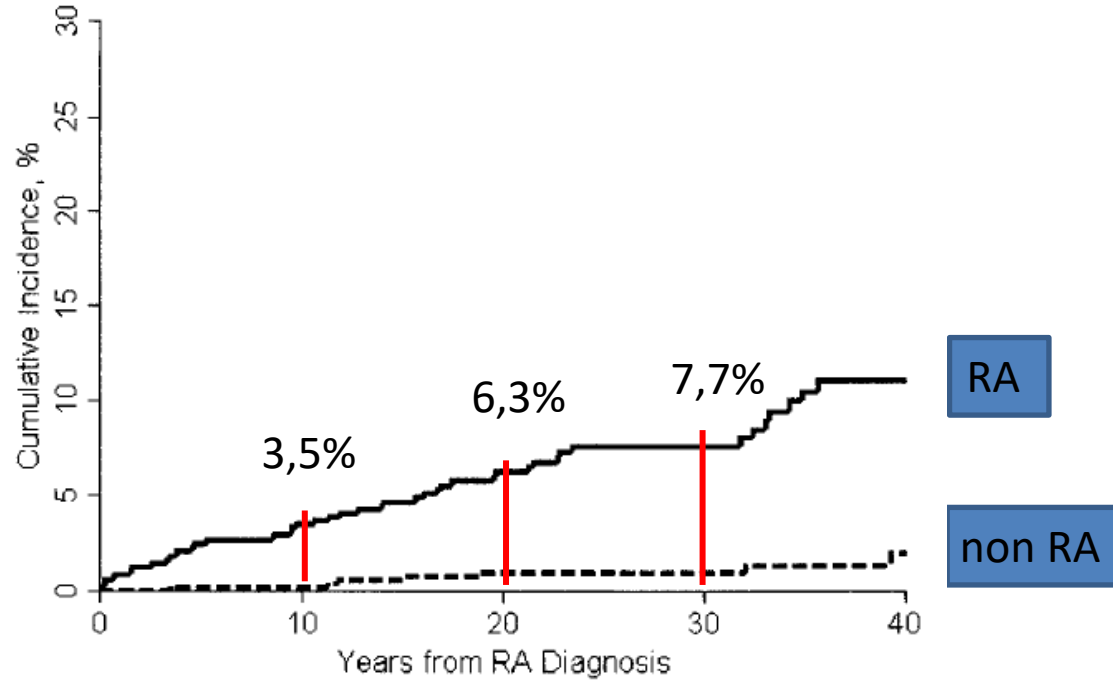
ΔΙΑΜΕΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΡΑ

- Η πιο συχνή εκδήλωση προσβολής αναπνευστικού
- Επίπτωση 4.5/1000 ασθενείς-έτη
- Επιπολασμός: ~5%
- 30-50% των ασθενών με ΡΑ έχουν υποκλινική ILD
- 10% εμφάνιση ILD προ αρθρίτιδας
- 7% ταυτόχρονη εμφάνιση
- 2^η αιτία θανάτου μετά τα καρδιαγγειακά σε ασθενείς με ΡΑ

*Kelly C et al Rheumatology 2014
Hylgaard C et al, Ann Rheum Dis 2017
Bongartz T et al, Arthritis Rheum 2010
Benedetta Marigliano, Autoimmunity Reviews 12 (2013)*

ΔΙΑΜΕΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΡΑ

- Αυξημένη η επίπτωση ILD σε ασθενείς με ΡΑ σε σύγκριση με γενικό πληθυσμό
- Life-time risk = **10%**

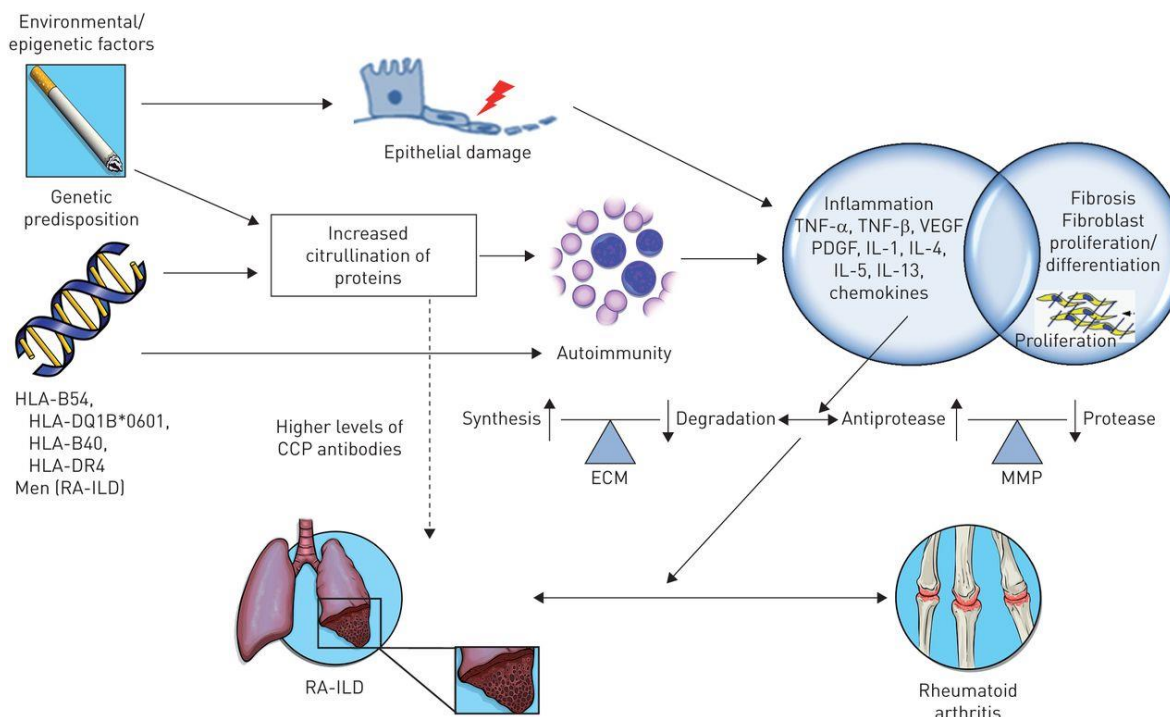


Παράγοντες κινδύνου

- Άρρεν φύλο
- Ηλικία (50-60 έτη)
- Κάπνισμα (αν >25py → RR = 3.8)
- Υψηλή ενεργότητα νόσου (ΤΚΕ, ΗΑQ, παρουσία διαβρώσεων)
- Οροθετική νόσος (RF, anti-CCP , ειδικά σε υψηλούς τίτλους)

ΠΙΘΑΝΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

- Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες
- Κιτρουλλινοποιημένα πεπτίδια βιμεντίνης σε ιστό πνεύμονα και αρθρικού υμένα ασθενών με RA
- Ανοσιακή απάντηση έναντι κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών στον αρθρικό υμένα κάνει διασταυρούμενη αντίδραση με όμοιες πρωτεΐνες στον πνεύμονα.



Ακτινολογικό πρότυπο: πληροφορίες για την αναστρεψιμότητα της βλάβης

Characteristics of the subtypes of ILD in RA.

Subtype	Prevalence	Radiographic pattern	Histological pattern
Usual interstitial pneumonia	44–66%	Bilateral subpleural and basal reticulation and honeycombing with or without traction bronchiectasis.	Areas of advanced fibrosis next to normal lung as well as fibroblastic foci and microscopic honeycombing.
Non-specific interstitial pneumonia	24–44%	Bilateral predominant ground glass opacities and the relative absence of honeycombing.	Homogeneous cellular infiltrate, with variable degrees of uniform alveolar inflammation and interstitial fibrosis without the presence of honeycombing and lacking the more specific changes of UIP.
Cryptogenic organising pneumonia	0–11%	Multifocal patchy areas of consolidation.	Variable interstitial inflammation, intraluminal organisation in alveolar ducts, occasionally alveoli and bronchioles with preservation of background lung tissues.
Acute interstitial pneumonia/Diffuse alveolar damage	0–11%	Rapidly progressive patchy ground glass changes and basal consolidation.	Acute diffuse alveolar damage with oedema and hyaline membranes.

❖ UIP: x 2.5 ο κίνδυνος επιδείνωσης ή θανάτου σε σύγκριση με NSIP (3.9 έτη vs 17έτη)

Πρόγνωση ασθενών με RA related ILD :Θνησιμότητα

Η παρουσία ILD μειώνει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης στους ασθενείς με RA

n=582 RA pts **vs** n=603 control group
8% των RA pts ανέπτυξε ILD

Median survival
RA-ILD : **2.6 yrs**
RA : **9.9yrs**

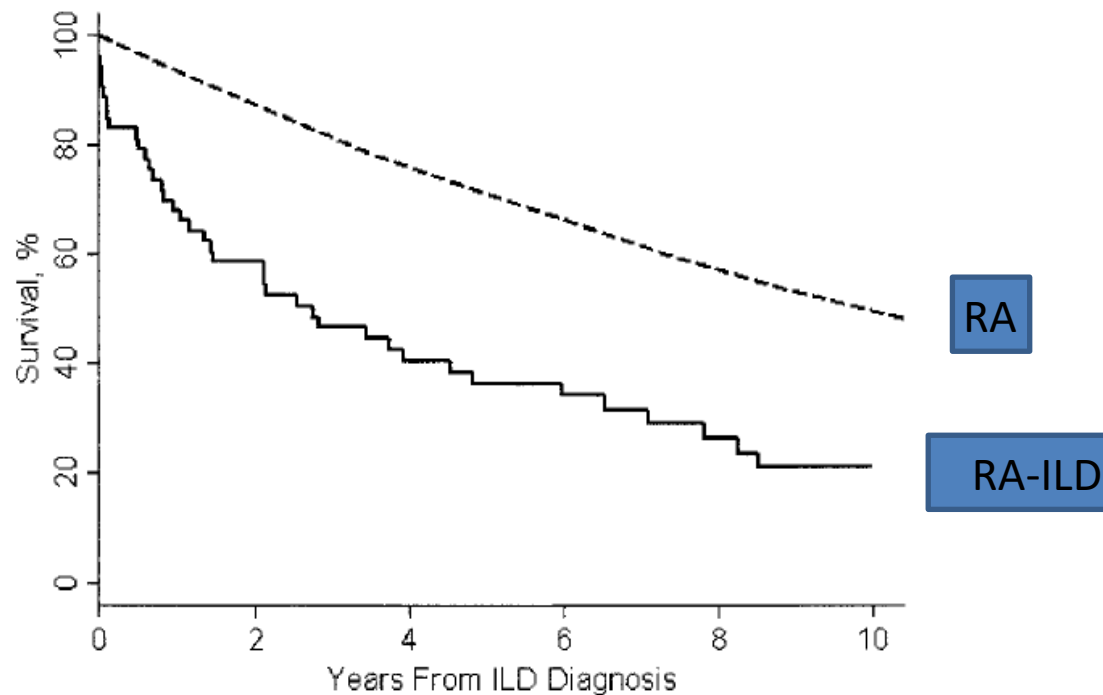
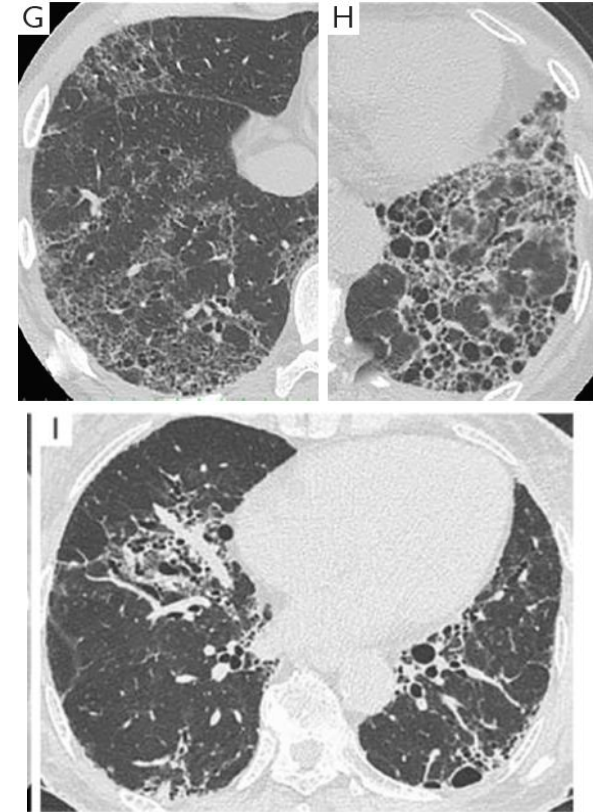
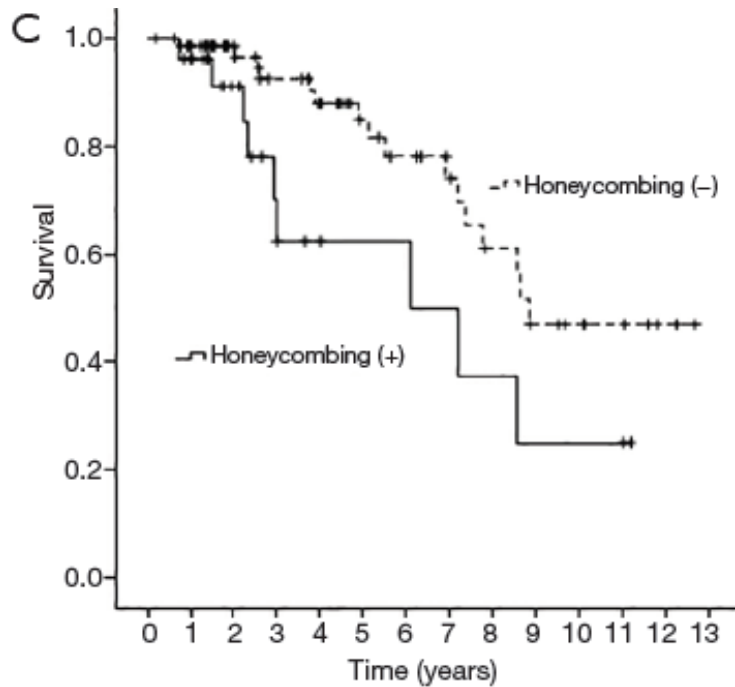


Table 5. Multivariate analysis of progression and mortality of lung disease in patients with RA-ILD taking DMARDs.

Variable	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)	<i>p</i> Value
Age, years	1.930 (0.98–1.07)		
Male sex	1.041 (0.28–2.23)		
<u>History of smoking</u>	2.204 (1.01–4.85)	2.543 (1.03–6.24)	0.042
<u>Radiological pattern, UIP</u>	2.712 (1.82–7.11)	2.661 (1.04–6.77)	0.040
Rheumatoid factor, titer	1.001 (1.00–1.01)		
<u>High ACPA (>340)</u>	2.556 (1.17–5.58)	2.810 (1.17–6.75)	0.021
<u>Baseline FVC <80</u>	2.517 (1.10–5.75)	3.840 (1.50–6.70)	0.003
<u>Baseline DLCO-SB <80</u>	2.800 (0.90–8.10)		
Corticosteroids	1.603 (0.71–3.57)		
DMARDs	0.662 (0.22–1.93)		
Immunosuppressants	0.661 (0.16–2.64)		
Anti-TNF	2.692 (1.02–7.87)		
Non-anti-TNF	0.618 (0.36–0.89)	0.472 (0.25–0.86)	0.014

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

- 96 RA-ILD pts (retrospective)
- Most common pattern = **NSIP/UIP** 27%



Μελικηρύθρα = κακός προγνωστικός δείκτης

❖ Ενδεικτικό στοιχείο εξελισσόμενης ίνωσης

Συμπεράσματα

- Η προσβολή του πνεύμονα στα ρευματικά νοσήματα είναι συχνή.
- Συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς με ΣΣ και στη συνέχεια σε ασθενείς με PA
- Η προσβολή του πνεύμονα επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά κυρίως επηρεάζει αρνητικά το προσδόκιμο επιβίωσης (ΣΣ : 55% καταλήγουν στην 6ετία, PA (UIP): 3.9 έτη επιβίωση)
- Το άρρεν φύλο, το ακτινολογικό πρότυπο, η έκταση της βλάβης στην HRCT ($<$ ή $>$ 20%), πόσο επηρεασμένες είναι οι τιμές στις λειτουργικές δοκιμασίες (FVC, DLCO) στο baseline αλλά και στην παρακολούθηση αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εξέλιξη της νόσου.