

**ZDRAVLJENJE INTERSTICIJSKE  
PLJUČNE PRIZADETOSTI  
PRI  
VNETNIH REVMATIČNIH BOLEZNIH**

**Alojzija Hočevar, Alenka Šipek  
KO za Revmatologijo  
UKC Ljubljana**

## VNETNE REVMATIČNE BOLEZNI, KI POGOSTEJE PRIZADANEJO PLJUČA

- Revmatoidni artritis
- Sistemske vezivnotkivne bolezni
  - sistemska skleroza
  - skupina vnetnih miopatij
  - Sjögrenov sindrom
  - sistemski lupus eritematozus
  - antifosfolipidni sindrom
- Sistemski vaskulitisi
  - ANCA pridruženi vaskulitisi (GPA, MPA, EGPA)

## REVMATOIDNI ARTRITIS

- krikoaritenoidni artritis (ekstratorakalna obstrukcija)
- bronhiektazije
- bronhiolitis (konstriktivni)
- plevralni izliv / plevritis / spontani pnevmotoraks
- revmatoidni vozlički
  
- prizadetost pljučnega intersticija
  - pogostnost 10 - 30%
  - do 15% pred dg. RA; pogosto razvije v prvih 3 letih RA
  - **UIP** (55%) > NSIP (33%) >> COP (10%) >> AIP, DAD
  - razlog za 10-20% smrti bolnikov z RA  
(ugodnejši potek pri COP in NSIP)



## ZDRAVLJENJE PRIZADETOSTI PLJUČNEGA INTERSTICIJA PRI RA

- ni sprejetih smernic za zdravljenje

- kombinacija **GK**

Medrol	0,6 mg/kg tt	za 1 m
	0,4 mg/kg tt	za 1 m
	16 mg	za 1 m
	8 mg	za 1,5 m
	4 mg	za 1,5 m

- & **azatioprin** (2-3 mg/kg tt) / **ciklosporin A** (2-2,5 mg/kg tt)

2 leti imunosupresivne TH → ? stabilizacija →? modifikacija TH

## ZDRAVLJENJE PRIZADETOSTI PLJUČNEGA INTERSTICIJA PRI RA

- **ciklofosamid** (0,5-0,7 g/m<sup>2</sup>)
  - pri terapevtsko rezistentnem poteku
  - pri akutnem poslabšanju ILD
- **mikofenolat mofetil** (1-2 g/dan)
  - učinkovit pri zgodnji / omejeni ILD
  - nima učinka na sklepno simptomatiko!
- **rituximab**
  - agregati št. CD20+ LiB okrog malih dihalnih poti pri bolnikih z UIP
  - posamezni primeri
- ? & N acetilcistein (3 x 600 mg)
- ? & antikoagulantna terapija (mikrotromboze pri ILD)

## SKUPINA VNETNIH MIOPATIJ

(polimiozitis, dermatomiozitis, antisintetazni sindrom, imunsko posredovana nekrotizirajoča vnetna miopatija)



- pljuča so ob mišicah najpogosteje prizadet organ
- intrinzična in ekstrinzična prizadetost dihal
  - intersticijska bolezen pljuč (20- 75% miozitisov)
  - respiratorna odpoved zaradi mišične oslabelosti (< 5%)
  - pljučna hipertenzija
  - pnevmotoraks / pnevmomediastinum
  - okužbe zaradi aspiracije / imunosupresivne terapije
  - pljučna embolija
  - pljučni kapilaritis

# PRIZADETOST PLJUČNEGA INTERSTICIJA

- **lahko prva manifestacija** bolezni (do 20%)  
sočasno z miozitisom (45%)  
20% asimptomatskih, subakutni potek (50%)
- tesna povezanost ILD z **antisintetaznimi avtoprotitelesi**  
(>70 % bolnikov z antisintetaznimi Ab ima ILD, miozitis le 40-50%)
- najpogostejši **NSIP podtip** (80%)
- prognostično: BOOP → NSIP → UIP → AIP
- **kombinacija** avtoprotiteles **Jo-1 & Ro52**
  - do 58% a-Jo-1 pozitivnih serumov je tudi a-Ro pozitivnih
  - izrazitejša in obsežnejša ILD, kot če izolirano a-Jo-1
  - pogosteje UIP kot pri a-Ro neg.
- **amiopatični dermatomiozitis** in hitro napredujoča ILD (AIP)
  - 1/4 CADM ima ILD
  - raven feritina kot negativni prognostični marker (feritin > 1500 ng/ml)
  - anti-CADM-140

## ZDRAVLJENJE PRIZADETOSTI PLJUČNEGA INTERSTICIJA PRI VNETNIH MIOPATIJAH

- **kombinacija glukokortikoidov** v visokih odmerkih in **ciklofosfamida**

- GK: - lahko pulz MP 3 dni (0,5-1 g)  
- nato Medrol 0,8 mg/kg tt (4-6 t)

- ciklofosfamid (CyP 0.5–0,8 g/m<sup>2</sup>) mesečno, 3 - 6 ciklov  
izboljšanje / resolucija ILD v ~ 65%

- pri fulminantnem poteku - v primeru AIP, DAD

- **sočasna kombinacija GK, CyP in ciklosporina A**



15-30 mg/kg tt / 3 t

2-4 mg/kg tt / d

2 letno preživetje 50% (prej 0-25%)



## ZDRAVLJENJE PRIZADETOSTI PLJUČNEGA INTERSTICIJA PRI VNETNIH MIOPATIJAH

- **azatioprin** za vzdrževanje remisije po CyP
- **ciklosporin** (4 mg/kg tt) pri GK rezistentnih primerih (Japonska)
- **mikofenolat mofetil** (30 mg/kg tt; do 3 g/d)
  - manjše raziskave → nasprotujoči si podatki
  - ugoden učinek **v zgodnji fazi bolezni**; brez učinka kasneje
- **takrolimus** primeri učinkovitosti v manjših raziskavah
- **rituximab** (375 mg/m<sup>2</sup> 4 x v tedenskem intervalu ali 1 g v razmaku 2 t)
  - signifikantno izboljšanje FVC in DLco po 6 m pri 64% bolnikov v raziskavi (zajela je 11 bolnikov)

## PLJUČNA PRIZADETOST PRI SJÖGRENOMEM SINDROMU

- prizadetost dihalnih poti
  - suhi rinitis, traheitis
  - bronhitis in bronhiolitis
  - bronhiektazije
  - atelektaze
- prizadetost pljučnega intersticija (NSIP, UIP, COP)
- limfoproliferativni sindrom
  - difuzna limfoidna hiperplazija: **folikularni bronhiolitis** in LIP
  - pseudolimfom
  - limfoidna granulomatoza
  - limfom (MALT > visoko maligni B celični NHL)
- plevritis / pleuralni izliv
- pljučna arterijska hipertenzija
- vaskulitis
- amiloidoza



## PLJUČNA PRIZADETOST PRI SJÖGRENOVEM SINDROMU

- prizadetost pljuč je pogosta (50%), a redko simptomatska (10%)
- folikularni bronhiolitis in LIP lahko **napredujeta v limfom**
  
- **zdravljenje je empirično** (odvisno od simptomatike, obsega sprememb)
  
- LIP, COP, folikularni bronhiolitis običajno odgovorijo na GK zdravljenje
- v primeru NSIP (60% ILD) in UIP: → **GK** (0,8 mg/kg tt) in **azatioprin**  
→ **ciklofosamid ?**, **ciklosporin A**
  
- **rituximab** ? pri agresivni bolezni

## PLJUČNA PRIZADETOST PRI SISTEMSKI SKLEROZI



- prizadetost pljučnega intersticija pri do 75% bolnikov  
hud progresiven potek v 15%
- večinoma pri difuzni kožni obliki SSc in **zgodaj v poteku** bolezni  
(v prvih 3 letih)
- skupaj s pljučno arterijsko hipertenzijo glavni razlog umrljivosti  
bolnikov z SSc (tretjina smrti zaradi SSc)

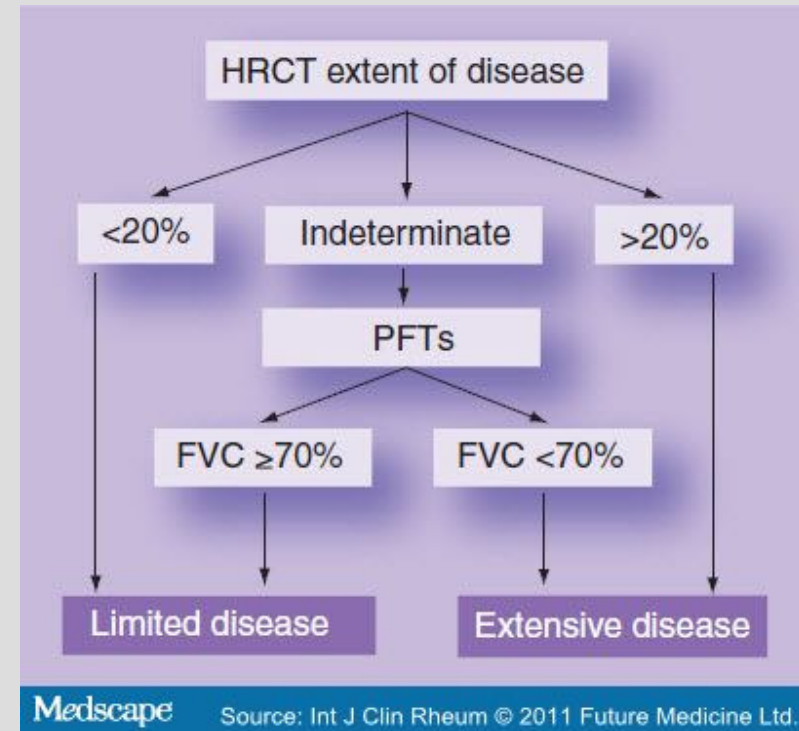
## PLJUČNA PRIZADETOST PRI SISTEMSKI SKLEROZI

- prevladuje NSIP vzorec (76%), redkeje UIP (11%)
- **zgodnji upad FVC** je najpomembnejši napovednik progresivnega poteka ILD
- **prognoza** odvisna od **izhodiščne** resnosti ILD in **progresivnosti** ILD
- sestava BAL-a ( $> 3\%$  nevtrofilcev  $\pm > 2\%$  eozinofilcev) in tip ILD (NSIP / UIP) nimata večje prognostične vrednosti (ne napovedujeta progressa bolezni in odgovora na uvedeno Th)

# PLJUČNA PRIZADETOST PRI SISTEMSKI SKLEROZI

- **ocena resnosti ILD**

- **HRCT** > 20% zajetega parenhima  
< 20% zajetega parenhima
- **FVC** > 70% predvidene vrednosti  
< 70% predvidene vrednosti



- **progresivnost ILD** - upad FVC > 7% ali DLco > 10% v 3-6 m

## ZDRAVLJENJE PLJUČNE PRIZADETOSTI PRI SSc

- **GK** → imunosupresivno, protivnetno in anti-fibrotično delovanje  
→ **nizki odmeki** ! (< 10 mg Medrola)
- **ciklofosfamid** → 1g/m<sup>2</sup> i.v, 12 m  
→ SLS (158\*) in FAST (46\*) → brez dolgoročnega /  
signifikantnega izboljšanja  
→ analiza podskupin SLS → učinek (10% izboljšanje FVC)  
pri mRSS ≥ 23, HRCT<sub>FS</sub> ≥ 3)
- **azatioprin** - monoterapija → v raziskavi progres ILD kljub zdravljenju  
- kot vzdrževalna TH (za 18m) po 6 m CyP (20\*)
- **mikofenolat mofetil** - signifikantno izboljšanje v manjši raziskavi (13\*)
- **rituximab** (14\*) - signifikantno izboljšanje FVC, DLco

\* - št. bolnikov; **mRSS** - modified Rodnan skin score; **FS** - fibrotic score

## ZDRAVLJENJE PLJUČNA PRIZADETOSTI PRI SSc

- **simptomatsko zdravljenje:** kisik, **zdravljenje GERB**, respiratorna rehabilitacija
- **avtologna Tx kostnega mozga:** 55 primerov, v 70% stabilna PljuF  
17% periproceduralna umrljivost
- **Tx pljuč** (relativne kontraindikacije so izrazita kožna prizadetost, EKK < 50 ml/min, izrazit GERB z aspiracijami, prizadetost srca z aritmijami; v raziskavah je bilo 2 in 5 letno preživetje 72 in 55%)
  - bosentan – neučinkovit
  - anti TGF- $\beta$  mAb – neučinkovit
  - N-acetil cistein ?
  - tirozin kinazni inhibitorji (imatinib, dasatinib) ?
  - basiliximab (anti CD25)?



## LITERATURA:

1. Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma. *Pulm Med*; 2011: Epub 2011 Jun 4.
2. Panopoulos ST, Sfikakis PP. Biological treatments and connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(5):362-7.
3. Ascherman DP. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(5):363-9.
4. Katzap E, Barilla-LaBarca ML, Marder G. Antisynthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2011; 13(3):175-81.
5. Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 ;22(6):633-8.
6. Kalluri M, Oddis CV. Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Chest Med*. 2010 Sep; 31(3):501-12.
7. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmunity Rev*, Epub 2011
8. Hatron PY, Tillie-Leblond I, Launay D, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Presse Médicale*,2011; 40 (1): e71-e86.
9. Parke AL. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(4): 907-20.
10. M Hassoun P. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2011;40:e3-e17.
11. Mouthon L, Bussone G. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmunity Rev*,2011; 10(5) 248-55.

