

1. Specijalistički seminar Respiratornog udruženja u BiH  
Bolesti plućnog intersticija

Sarajevo, 09.12.2024

**ILD u vezivno - tkivnim bolestima  
(Reumatoidni artritis, Sistemska skleroza)**

*Agović dr Ermin – specijalista pulmologije*

# Reumatoidni artritis

- U svijetu se reumatoidni artritis javlja u oko 1% populacije
- Klinički u početku jutarnja ukočenost, posebno nakon buđenja (obično traje više od 60 minuta) ili nakon duže neaktivnosti
- Periferni zglobovi su simetrično zahvaćeni s progresivnim razaranjem zglobnih struktura (svi zglobovi osim DIP mogu biti zahvaćeni, gornji dio vratne kralježnice rijetko je oštećen) koje obično prate opšti simptomi
- Dijagnostika:
  - Lab pretrage: Reumatoidni faktor i anti-CCP antitijela (anticiklični citrulinski peptid ) u krvi, te obično su povišeni i C-reaktivni protein, SE.
  - Rtg snimci šaka, ručnih zglobova i drugih zahvaćenih zglobova.

# Reumatoidni artritis - tretman

- Nesteroidni antiupalni lijekovi (NSAID) ublažuju bol i smanjuju upalu. Nuspojave: iritacija želuca, kardiotsičnost i nefrotoksičnost
- Kortikosteroidni lijekovi, kao što je prednizon (niske doze sistemskih kortikosteroida < 10 mg 1x / dan) smanjuju upalu i bol, te usporavaju oštećenje zglobova. Nuspojave mogu uključivati osteoporozu, debljanje i dijabetes.
- Konvencionalni DMARD (antireumatski lijek koji modificira tok bolesti): Metotreksat (MTX), Leflunomid (Arava), hidroksihlorokin i sulfasalazin (azulfidin). Nuspojave su različite, ali najčešće uključuju oštećenje jetre i teške infekcije pluća. MTX i Leflunomid uzrokuju i do 20% slučajeva pneumonitis (uglavnom u prvih 6 mjeseci). Ukoliko pacijent razvije dispneju ili suh kašalj posumnjati na pneumonitis, uraditi CT, spirometriju i/ili pletizmografiju i ako su vrijednosti manje od 10%, pauzirati MTX, te tretirati visokom dozom kortikosteroida i folnom kiselinom.

## Reumatoidni artritis - tretman

- Biološki lijekovi. Poznati i kao modifikatori biološkog odgovora, ova novija klasa DMARD-ova uključuje abatacept, adalimumab (Humira), anakinra (Kineret), certolizumat, etanercept, golimumab, infliksimab, rituximab (Rituxan), sarilumab i tocilizumab (Actemra). Biološki DMARD su obično najefikasniji kada su asocirani konvencionalnim DMARD, kao što je metotreksat.
- Ciljani sintetički DMARD – JAK inhibitori. Baricitinib (Olumiant), tofacitinib (Xeljanz) i upadacitinib (Rinvoq). Koriste se ako konvencionalni DMARD i biološki lijekovi nisu bili efikasni. Veće doze tofacitiniba mogu povećati rizik za PE i malignitete.

# Reumatoidni artritis

- Pacijenti sa Dg.-om RA imaju 9x veću šansu da razviju ILD u odnosu na opštu populaciju
- Iako se RA češće javlja kod žena, plućne manifestacije u vidu ILD su češće kod muškaraca
- Studija (Norton S, Koduri G, Nikiphorou) ukazuje da su plućne manifestacije najčešća ekstraartikularna manifestacija kod pacijenata sa RA ( do 60% slučajeva ).
- Netretirani pacijenti sa RA-ILD imaju medijanu preživljenja do 3 godine.
- Riziko faktori brzo progresivni oblik RA-ILD: stariji pacijenti, pušenje, visok RF, pozitivan anti CCP, HLA D4.

## Reumatoidni artritis – ILD

- *Dispnea i suh kašalj* su dominantan simptom, ali odsustvo navedenih simptoma ne isključuje ILD, (razmišljati da dispnea u sklopu RA može biti uzrokovana i manjkom kondicije zbog slabije pokretljivosti, srčanih problema, anemije, ekstratorikalne manifestacije bolesti, PE ).
- *Fizikalni pregled* : Auskultatorno najčešće insp. pukoti bibazalno  
Batičasti prsti su rijetkost
- *Plućne funkcije*: Restriktivni poremećaj ventilacije i snižen difuzijski kapacitet, Desaturacije tokom kretanja (6MWT)  
**Normalna spirometrija i ABS ne isključuju ILD!**

## Reumatoidni artritis - ILD

Neophodno je identificirati riziko faktore za ILD u sklopu RA:

\**Konzumiranje cigareta* (2-3x češće pacijenti sa Dg-om RA koji konzumiraju cigarete imaju erozije zglobnih površina i plućne manifestacije u odnosu na nepušače)

\**Metotrexat* koji najčešće izaziva akutni hipersenzitivni pneumonitis, a u nekim slučajevim uzrokuje fibrotični ILD,

\**Profesionalna zanimanja*: rudari, kamenolomci, građevinski radnici su u povećanom riziku ukoliko imaju Dg-u RA da razviju RA-ILD

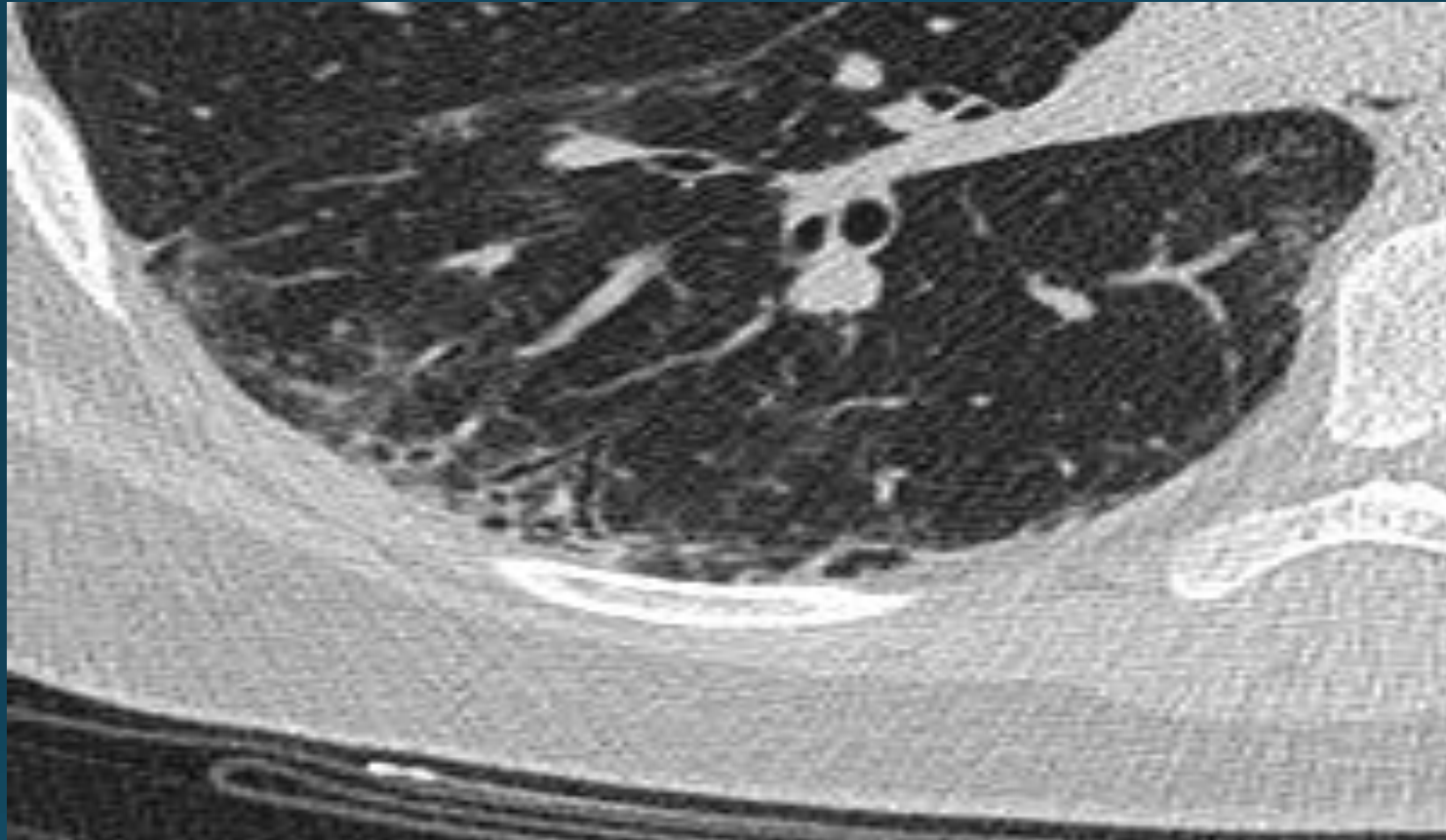
**Ne postoji biomarker koji je dovoljno senzitivan da identificira pacijente koji mogu imati brzu progresiju ILD.**

# Reumatoidni artritis - ILD

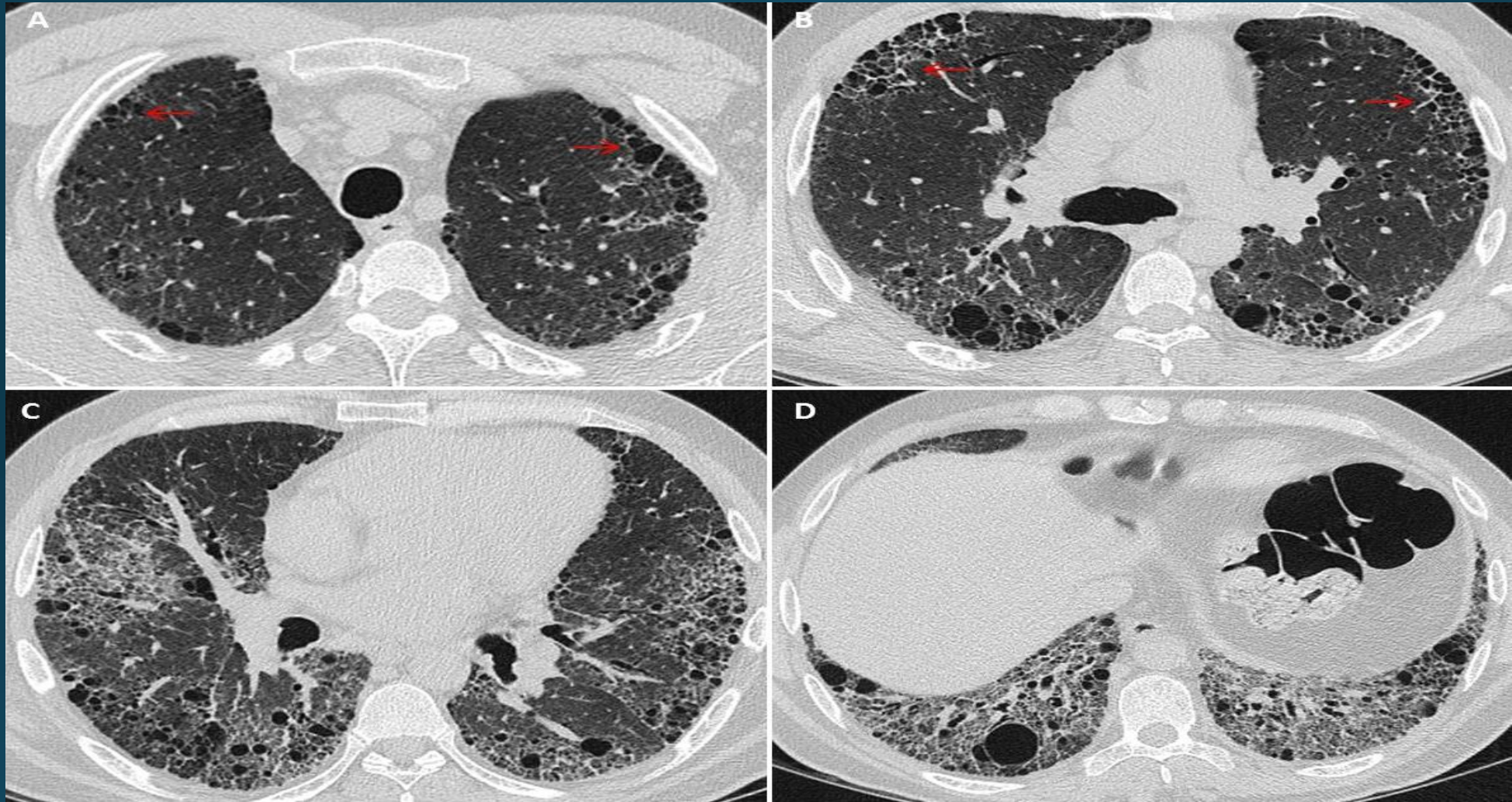
*Početne promjene na CT-u : subpleuralne fine retikulacije i zadebljanja, bazalno i periferno sa ili bez bronhiektazija.*

Glavni radiološki paterni na CT skenovima grudnih organa kod pacijenata sa RA – ILD

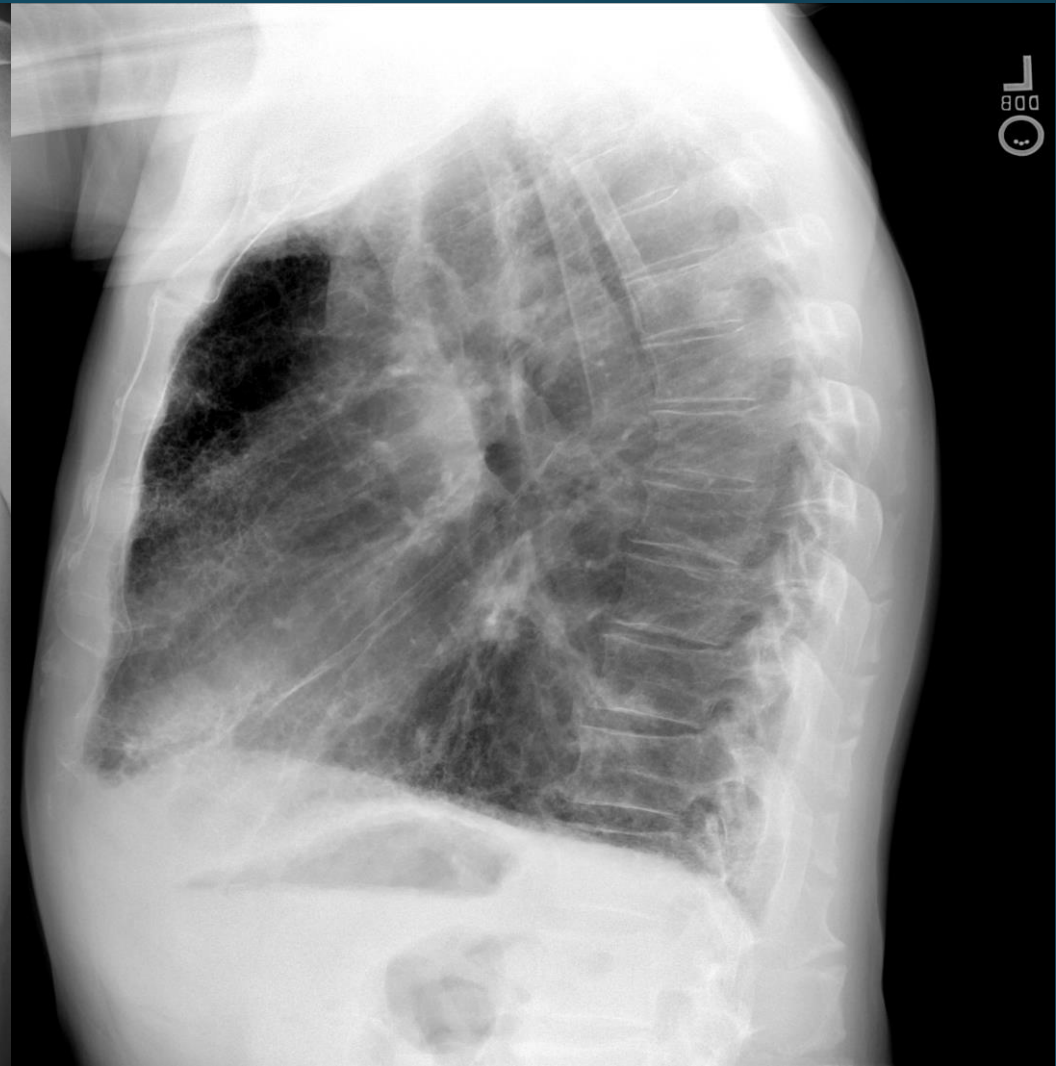
- *Uobičajena intersticijska pneumonija (UIP):* bibazalne retikulacije sa ili bez paterna pčelinjeg saća, trakcione bronhiektazije, minimalne zone GGO.
- *Nespecifična intersticijska pneumonija (NSIP)* patern sa dominacijom GGO, subpleuralna pošteta
- *Organizirajuća pneumonija (OP):* patern sa mrljastim promjenama i konsolidacijama
- *Upalne promjene disajnih puteva* sa ili bez proširenih bronhija: bronhiolitis
- *Pleuralni izljev Zadebljanje pleure* viđa se češće nego pleuralni izljevi. ( Često su jednostrani i povezani s perikarditisom i potkožnim čvorovima ( eksudat - pH (<7.3), glukoza <60 i povišen LDH )).
- *Veliki reumatoidni čvorovi*, pojedinačni ili višestruki, na periferiji, kavitacija perifernog čvora može dovesti do pneumotoraksa



<https://radiopaedia.org/cases/rheumatoid-interstitial-lung-disease-moderate#image-51685769> subpleural thickening



<https://radiopaedia.org/cases/uip-pattern-interstitial-lung-disease-in-rheumatoid-arthritis?lang=us> HRCT demonstrates reticular/ground glass opacities, traction bronchiectasis and extensive honeycombing with peripheral and basal predominance



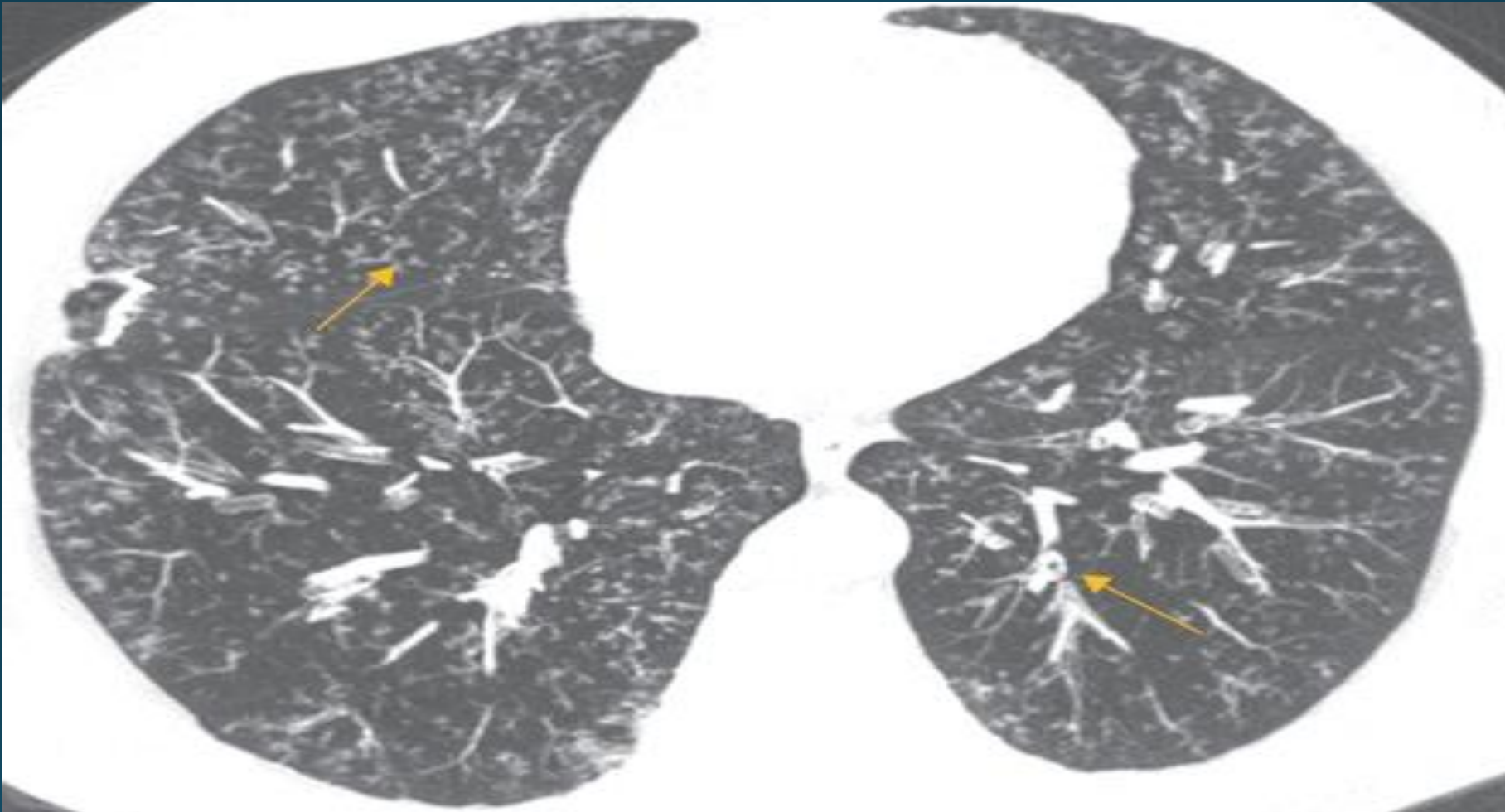
<https://radiopaedia.org/cases/rheumatoid-lung-disease-1?lang=us>



Nonspecific interstitial pneumonia pattern with basal predominant ground-glass opacities and associated subpleural sparing in a patient with rheumatoid arthritis. <https://publications.ersnet.org/content/errev/24/135/1>



<https://radiopaedia.org/articles/organising-pneumonia?lang=gb>



HRCT : Bronchiolitis. ( Bilateralni, centrolbularni noduli )  
Sudhakar Pipavath (University of Washington Medical Center, Seattle, WA, USA).

## Reumatoidni artritis – ILD tretman

*Kortikosteroidna terapija* je indicirana i ima efekata kod pacijenata sa NSIP ili OP paternom (klinički dokazana regresija infiltrativnih promjena u plućnom parenhimu uz značajno kliničko poboljšanje ).

2008 BTS preporučuje Pronison u dozi od 0,5mg/kg TT 1-3 mjeseca do postepenog smanjenja doze lijeka na dozu održavanja od 10mg/dan u kombinaciji sa bolest modificirajućim antireumatskim lijekovima (DMARD)

*Imunosupresivna terapija* : Ciklofosfamid i Azatioprin u tretmanu RA-ILD imaju ograničene rezultate, ali u sklopu malih studija dokazana je regresija ILD

Ciklofosfamid se pokazao bolji u dužini preživljenja u retrospektivnoj studiji od 21 pacijenta (Kelly C, Palmer E, Gordon J), u odnosu na pacijente koji nisu koristili Cyph.

## Reumatoidni artritis – ILD tretman

- Mikofenolat mofetil (fiksna doza od max 2gr/dan u dvije doze), efektan za SS, ali par studija sa malim brojem pacijenata sa RA-ILD pokazuju poboljšanje simptoma i stanja pacijenta sa RA - ILD

Mikofenolat mofetil je u studiji sa 125 pacijenata CTD-ILD ( Fischer A, Brown KK, Du Bois RM et al - Journal Rheumatol.), od toga 18 pacijenta sa RA-ILD pokazao poboljšanje simptoma i plućne funkcije kod pacijenata sa nonUIP paternom. U kliničkoj studiji Wai-Ping i ostali 2007 je pokazala da je efikasnije dozirati prema tjelesnoj težini, nego kao fiksnu dozu

- Rituximab i TNF inhibitori (tocilizumab, abatacept) u tretmanu RA-ILD pokazuju kroz studije kontradiktorne podatke, dok jedni govore u prilog poboljšanju druge demonstriraju progresiju ILD.
- JAK Inhibitori (tofacitinib and baricitinib) – podaci su limitirani, ali studije koje su u toku ukazuju na stabilne vrijednosti plućnih funkcija nakon godinu dana tretmana.

## Reumatoidni artritis – ILD tretman

- S obzirom na sličan patern IPF i RA-ILD, UIP patern pojavilo se interesovanje za efekat liječenja antifibroticima
- Nintedanib kroz INBUILD studiju ( 663 pacijenata, od toga 170 CTD ( RA 89 )) je predložen kao koristan u tretmanu progresivne fibroze u ILD, usporava pad FVC i poboljšava kvalitet života, iako pacijenti koji bili uključeni u studiju činili su heterogenu skupinu dijagnoza koja nije proučavala poseban entitet kao što je npr RA-ILD.
- Pirfenidon reducira ILF i TNF alfa i dokazano smanjuje fibrotični efekat u plućnom parenhimu kod RA-ILD, posebno sa UIP paternom inhibirajući tranziciju fibroblasta i myofibroblaste ali ne postoji konsenzus za tretman u RA-ILD.

### Multidisciplinary discussion (MDD):

- Radiologist
- Pulmonologist
- Rheumatologist
- Pathologist

### High Risk Factors for RA-ILD progression:

- HRCT pattern UIP
- HRCT extent >20%
- Baseline FVC <60% predicted
- Baseline DLCO <40% predicted
- 6-12 month change in FVC  $\geq$  10%
- 6-12 month change in DLCO  $\geq$  15%

### Baseline Assessment:

Rule out infection and other causes (pulmonary embolism, acutely decompensated heart failure)

#### Patient with synovitis

presence of cough, sputum, basal crepitation, dyspnoea

RA-ILD?

#### Subclinical ILD

Don't stop csDMARDs for RA treatment

#### Patient with interstitial pneumonia

presence of arthralgia, arthritis, subcutaneous nodules, positivity for RT / antiCCP

RA-ILD? IPAF?

#### Clinical or Progressive ILD

Stop csDMARDs (MTX, LFN); cautious use of TNFi;

more chronic course

#### Progressive ILD during FU:

1. Worsening respiratory symptoms
2. Increase in disease extent on HRCT imaging
3. Decline of pulmonary function (decline of  $\geq$  5%/year in FVC OR of  $\geq$  7.5%/year in DLCO)

Satisfy in 2 of 3 evaluation items

#### MIP (Acute/subacute onset)

Stop MTX

short term Gcs

#### If Inflammation (pattern NSIP, OP)

short term high dose Gcs

and/or

add or switch to bDMARDs with positive effects (RTX, ABA);  
add or switch to tDMARDs (JAKi) or Immunosuppressants (CYC, MMF, AZA) or  
bDMARDs (TOCI) with small positive effects;  
stop TNFi (dubious effects).

#### If Fibrosis (pattern UIP)

antifibrotic agent Nintedanib

Not

continue current therapies

Yes

change immunomodulatory agents  
or  
use nintedanib

#### Routine monitoring:

PFTs with DLCO; 6-minutes walking test

6 monthly if low risk  
3 monthly if high risk

# Praćenje pacijenata sa RA-ILD

Osnovna evaluacija pacijenata sa RA-ILD treba da uključuje :

- Klinički pregled (arterijska zasićenost kisikom i 6-minutni test hoda ( $sO_2$  niža od 88% - loš prognostički faktor)
- Spirometrija, pletizmografija (FVC <60% predviđenih vrednosti i DLCO <40% predviđenih vrijednosti su nezavisni prediktori rane smrti kod pacijenata sa ILD. Pad FVC za 6-12 mjeseci od najmanje 10% i/ili pad DLCO od najmanje 15% povezan sa povećanim mortalitetom)
- Identifikaciju radioloških obrazaca i procjenu proširenja bolesti pomoću HRCT (HRCT - indiciran kod pacijenata sa respiratornim simptomima ili kod klinički asimptomatskih pacijenata s DLCO <70% od predviđenih vrijednosti ).

# Sistemska skleroza

- Rijetka hronična bolest, nepoznatog uzroka, obilježena difuznom fibrozom i vaskularnim abnormalnostima u koži, zglobovima, i unutrašnjim organima (posebno jednjaka, donjeg dijela probavnog sistema, pluća, srca, i bubrega).
- Najčešći početni simptomi i znakovi su Raynaudov fenomen i oticanje distalnih dijelova ekstremiteta s postepenim zadebljanjem kože prstiju. Naglašena je i poliartralgija, nerijetko i žgaravica, disfagija.
- Inicijalno testiranje na ANA, anti-Scl-70 i anticentromerna antitijela, kod 1/3 pacijenata je RF +
- Prevalenca u Evropi oko 150 slučajeva na 1 milion stanovnika.
- Najčešće se javlja u dobi od 20 do 50 godina, te je rijetka kod djece, 4 puta češća kod žena

# Sistemska skleroza

## Klasifikacija SSc :

- *Ograničena SSc* (CREST sindrom - kalcinoza kože, Raynaudov fenomen, poremećaj motiliteta jednjaka, sklerodaktilija, teleangijetazije), pacijenti razvijaju zatezanje kože lica i ekstremiteta distalno od laktova i koljena, a mogu imati i gastroezofagealnu refluksnu bolest.  
Karakteriziran je sporom progresijom i često kompliciran plućnom hipertenzijom.
- *Generalizirana SSc* (difuzno zahvaćana koža) najčešće brzo progredira. Intersticijska bolest pluća i sklerodermijska bubrežna kriza su glavne komplikacije.
- *SSc bez sklerodermije* - imaju SSc-povezana antitijela i visceralne manifestacije bolesti, ali ne i zatezanje kože.

Studija Evropske lige za reumatizam (EULAR) pokazala da je srednje vrijeme preživljenja za dSSc 7,1 godinu dok je za lSSc 14 godina

## Sistemska skleroza - ILD

- Plućne manifestacije skleroderme su vodeći uzrok smrtnosti SS
- Obdukcijski nalazi ukazuju da su pluća zahvaćena blizu 100% slučajeva, međutim samo 25% pacijenata će imati respiratorne simptome ili će pokazati abnormalnosti na CTu.
- Kod simptomatskih pacijenata SSC-ILD, testovi plućne funkcije obično pokazuju restriktivni poremećaj ventilacije i snižene vrijednosti kapaciteta difuzije

## Sistemska skleroza - ILD

- Najčešći simptomi SSc-ILD su dispnea, umor i neproduktivni kašalj  
Auskultatorno se nađu bibazalni inspiratorni pukoti
- ILD, PH ili kombinacija ILD i PH javljaju se u više od 70% pacijenata sa SSc
- Najčešći radiološki nalaz je nespecifična intersticijska pneumonija (NSIP) sa perifernom, bibazilarnom distribucijom opaciteta GGO. Obrazac uobičajene intersticijalne pneumonije, koju karakteriziraju ciste u obliku saća i trakcione bronhiektazije. Manje opsežne i manje grube su od onih s idiopatskom plućnom fibrozom, a većina pacijenata pokazuje samo ograničeni dio zahvaćenosti pluća (manje od 10%)

## Sistemska skleroza - ILD

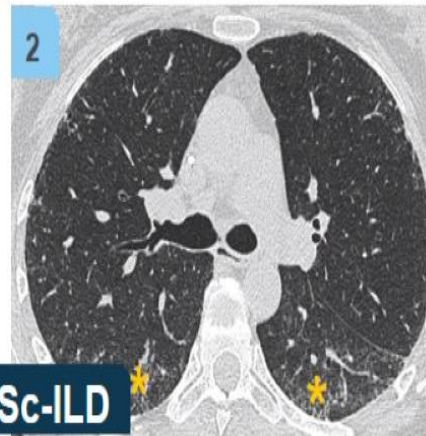
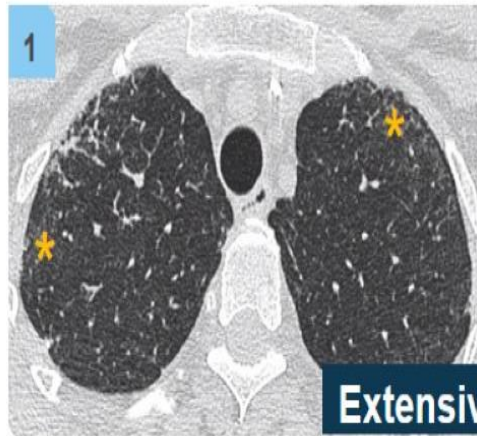
- GGO su nerijetko prvi znak zahvaćenosti respiratornog sistema i može najaviti razvoj plućne fibroze
- CT takođe može pokazati karakteristike plućne hipertenzije i medijastinalne limfadenopatije ( egg shell)
- Bronhiektazije nekad kao izolovan nalaz na HRCTu.
- Znak četiri ugla: obostrana anterolateralna upala gornjeg reznja i posterosuperiornog donjeg reznja i fibroza su prijavljeni kao specifičan nalaz koji pomaže u razlikovanju skleroderme od idiopatske plućne fibroze



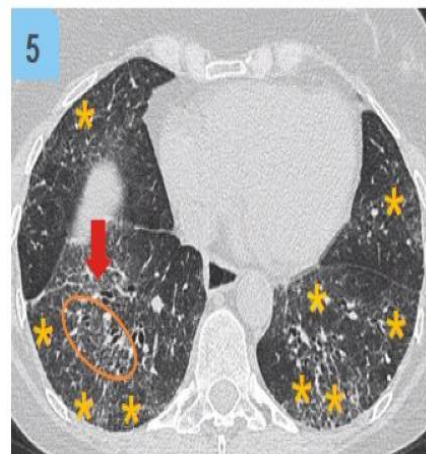
<https://radiopaedia.org/cases/scleroderma-pulmonary-manifestations-1?lang=us>



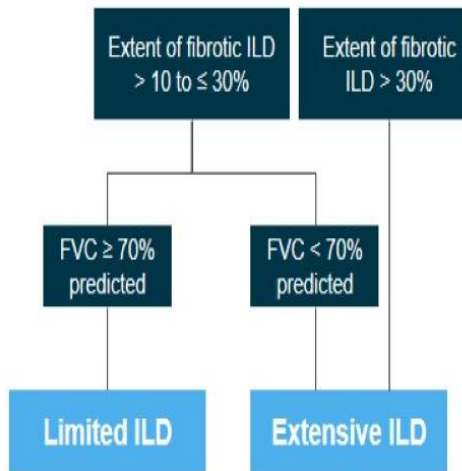
<https://radiopaedia.org/cases/scleroderma-pulmonary-manifestations-2?lang=us>



**Extensive SSc-ILD**



\* = ground glass opacity, ○ = traction bronchiectasis, ↓ = reticular opacities



Images courtesy of Vanessa Smith, MD, PhD.  
Goh NS, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1248-5124.

## Sistemska skleroza - ILD

*Faktori rizika za progresiju uključuju :*

- difuzni u odnosu na ograničenu bolest
- trajanje bolesti >5 godina
- stepen proširenosti fibroze na HRCT >20%
- forsirani vitalni kapacitet (FVC) od <70% i DLCO <55%
- muški pol, povišen CRP, GERB, desaturacija, antitopoizomeraza u visokom titru

Brzi pad DLCO može biti jedini najznačajniji prediktor lošeg ishoda i obima ILD-a

## Sistemska skleroza - ILD

- U dvije studije koje su uključivale 427 osoba sa SSc, surfaktant protein (SP-D) izveden iz pluća je identificiran kao potencijalni biomarker SSc-ILD.
- Hemokinski (C-C motiv) ligand 18 (CCL18) je još jedan biomarker (luče ga uglavnom alvelarni makrofagi) koji može predvidjeti progresiju ILD. CCL18 je profibrozni faktor i pronađen je povišen u serumu, BAL-u i plućnom tkivu kod pacijenata sa IPF.

# Sistemska skleroza - ILD

- Skrining na ILD se preporučuje za sve pacijente sa SSc i trebao bi uključivati procjenu simptoma, auskultaciju grudnog koša, plućne funkcije s DLCO, HRCT grudnog koša na početku i/ili testiranje autoantitijela.
- Respiratorni simptomi su često podmukli u početku i mogu biti maskirani relativnoj nepokretnosti pacijenata i boli zbog mišićno-koštane bolesti.
- Testiranje plućne funkcije (PFT) ostaje važna komponenta skrininga i procjene PAH i ILD kod SSc. Dok je FVC pretežno marker plućnog intersticijuma, DLCO je marker i plućnog intersticijuma i vaskulature.
- Šesto minutni test hoda (6MWT) može biti od pomoći u praćenju osoba sa SSc-ILD i PAH, uz kombinovanu korisnost mjerenja pređene udaljenosti i otkrivanja desaturacije pri naporu.

## Sistemska skleroza - ILD

- Ultrazvuk pluća može biti koristan u praćenju da bi identifikovali karakteristike sumnjive za ILD, konkretno, ultrazvučna detekcija više "B-linija", nepravilnosti pleure i zadebljanja pleure.
- Preporučuje se da se PFT ponavlja svakih 3-6 mjeseci kod onih sa ILD, uz češće testiranje ranije u toku bolesti gdje je rizik od progresije visok. Rizik od progresije je najveći u prvih 4-5 godina.
- OMERACT CTD-ILD radna grupa je predložila sljedeću definiciju za klinički značajnu progresiju CTD-ILD:  
≥10% relativnog pada FVC ili ≥5 do -<10% relativnog pada FVC i  
≥15% relativnog pada DLCO

## Sistemska skleroza - tretman

- Niz imunosupresiva, uključujući metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil i ciklofosamid se koriste u tretmanu kako SS tako i SS-ILD.
- Epoprostenol (prostaciklin) i bosentan (antagonist endotelina) poboljšavaju plućnu hipertenziju.
- Opisane su i uspješne transplantacije pluća.
- U zadnjoj dekadi kod teških pacijenata prati se efikasnost tretmana transplantacije hematopoetskih ćelija nakon jake imunosupresije

# Sistemska skleroza - ILD – tretman

- Od 2006 do 2016 dokazana efikasnost MMF i CYP kroz 2 LUNG Scleroderma studije
- Mofetilmikofenolat (MMF) je inhibitor proliferacije limfocita i često se koristi kao tretman prve linije kod pacijenata sa SSc-ILD koji su u riziku od progresivne ILD i zbog dokazane djelotvornosti u nekim specijaliziranim centrima je lijek izbora za SSC-ILD
- Uloga MMF-a u SSc-ILD proučavana je u Scleroderma Lung Study II koja je procjenjivala 142 pacijenta sa SSc-ILD sa FVC od <80% i GGO na HRCT.  
Jedna grupa je primala 1500 mg MMF dva puta dnevno tokom 24 mjeseca a druga oralni ciklofosfamid (CYC) titriran do maksimalne doze od 1,8-2,3 mg/kg tokom 12 mjeseci.  
MMF se bolje podnosio od CYC i imao je manju incidencu leukopenije i trombocitopenije uz diskretno klinički bolji odgovor
- Supresija koštane srži i gastrointestinalni (GI) simptomi bili su najčešće opaženi neželjeni efekti MM

# Sistemska skleroza - ILD

- Ciklofosamid (CYC) se smatra alternativom za MMF na osnovu rezultata studije skleroderme pluća.  
Neželjena dejstva uključuju neplodnost, oportunističke infekcije, hemoragični cistitis, rak mokraćne bešike i neutropeniju.  
Mjesečna intravenska primjena CYC je poželjnija u odnosu na oralnu primjenu, zbog nižeg kumulativnog efekta doze, rjeđih štetnih efekata i sposobnosti da se osigura adekvatna hidratacija prije primjene.  
Preporučuje se šest CYC (0,5-0,75g/m<sup>2</sup>) mjesečnih intravenskih infuzija, uz mjesečno praćenje Leukocita, funkcije bubrega i analize urina.  
Nakon završetka kursa CYC, tretman se obično prebacuje na manje toksično sredstvo za održavanje kao što je MMF ili Azatioprin
- U prospektivnoj, opservacionoj studiji (Simeon Aznar, Fonollosa-Oia, Tolosa) i ostali koja je uključivala 10pacijenata sa SS-ILD pokazala je efikasnost pulsne mjesečne terapije u periodu od 6-24mj uz polugodišnje reevalucije bolesti. Na primijenju terapiju došlo je do poboljšanja kvaliteta života, poboljšanje parametara plućne funkcije i regresiju promjena na HRCTu kod 8 od 10 pacijenata.

## Sistemska skleroza – ILD – tretman

- Azatioprin je manje efikasna početna terapija za SSc-ILD od CYC. U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju, 60 pacijenata sa ranim SSc-ILD primalo je ili azatioprin ili CYC. Tokom prvih 6 mjeseci terapije, pacijenti su primali i prednizon, koji je kasnije smanjen. Nakon 18 mjeseci FVC i DLCO su bili značajno lošiji u grupi koja je primala azatioprin. U CYC grupi, DLCO i FVC su ostali nepromijenjeni.

Ako se odluči na tretman sa Azatioprinom onda se on dozira u prvoj sedmici 50 mg uz sedmično povećanje doze za 50mg do max doze 20mg/kg TT

## Sistemska skleroza – ILD - tretman

- Ciklosporin i tacrolimus :

U retrospektivnoj, opservacionoj studiji, takrolimus može imati neke prednosti za SSc-ILD. Dvadeset pacijenata sa SSc-ILD liječenih CYC podijeljeno je u dvije grupe: jedna je liječena takrolimusom i niskim dozama kortikosteroida nakon CYC i druga liječena niskim dozama kortikosteroida nakon CYC.

Nije uočena razlika u PFT na početku u svakoj grupi.

Za 3 godine praćenja; ispitanici liječeni takrolimusom nisu pokazali progresiju bolesti.

2019 Nintedaninb je postao prvi tretman odobren od FDA koji usporava pad plucne funkcije dok 2021 za istu indikaciju Tocilizumab je odobren