



ILD u vezivno-tkivnim bolestima

- DERMATOMIOSITIS -
- SJÖGREN SYNDROM-

Mr.sci.dr Muamer Dervišević
specijalista pulmolog


KCUS, Klinika za plućne bolesti i tbc "Podhrastovi"

SADRŽAJ

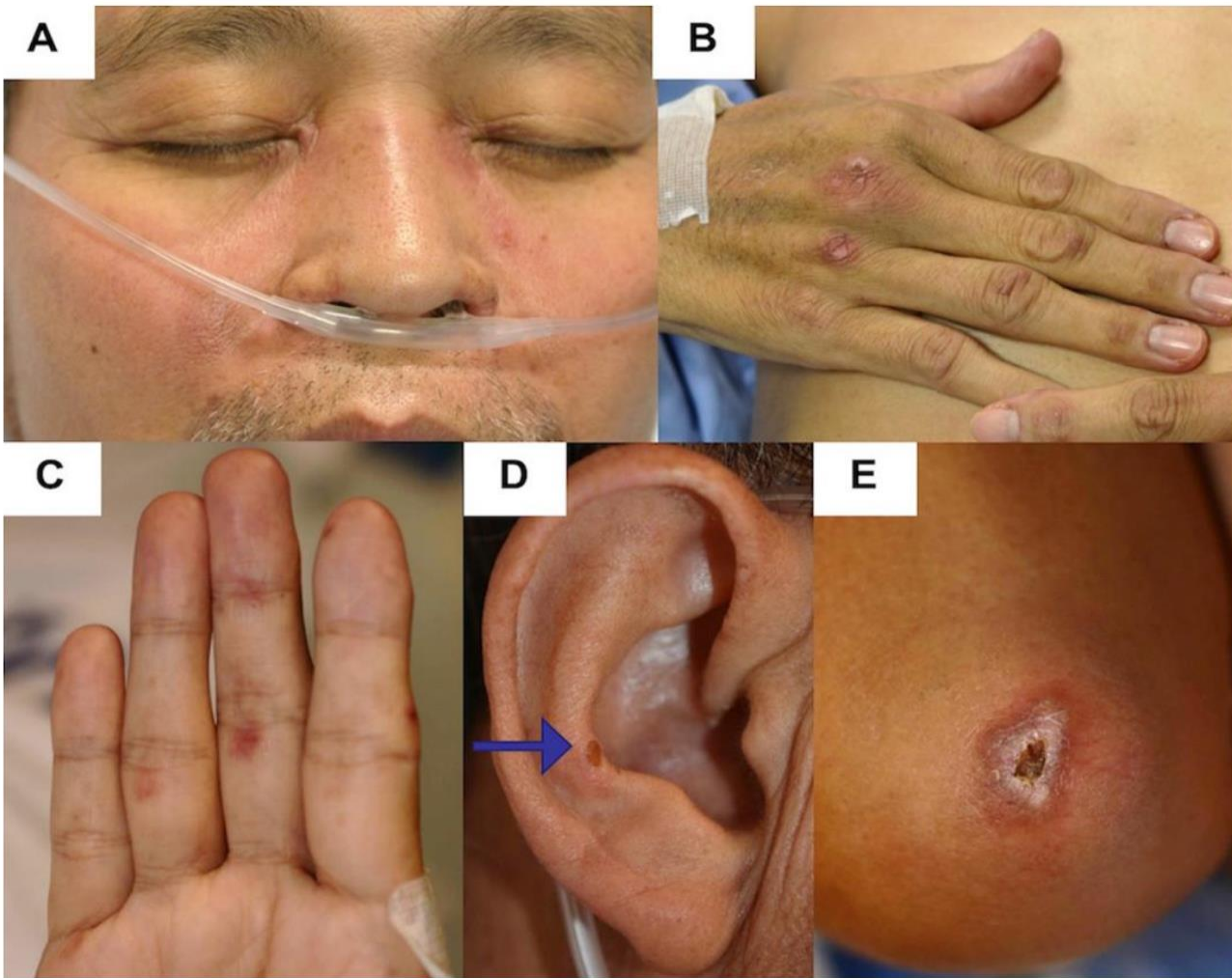
- UVOD
- KLINIČKA SLIKA
- RADIOLOŠKA SLIKA
- TRETMAN
- PRO MEMORIA

Dermatomiozitis/ Polimiozitis

- Idiopatske inflamatorne miopatije
- Multisistemski dijapazon → srce, koža, zglobovi i pluća
- Miozitis
- Gotronovi tuberkuli
- Prevalenca 1.5 na 100.000 stanovnika
- Ženski spol 2-3:1

- 
- Kriteriji koji sugeriraju dijagnozu bolesti uz pozitivna anti-ARS antitijela potrebno je imati jedno od karakterističnih kliničkih obilježja: miozitis, intersticijska bolest pluća (ILD), artritis, povišenu temperaturu, Raynaud fenomen ili *mehaničarske ruke*
 - *CK, CKMb, LDH (50x++)*
 - *EMNG → miopatski uzorak*

 - Sve sintetaze nalaze se u citoplazmi koja je mjesto sinteze proteina. Antitijela na sintetaze na IIF HEP-2 stanica daju difuzni citoplazmatski uzorak.



Slika 1 (A) Klinički pregled otkrio je konfluentne simetrične ljubičaste mrlje na malarnim eminencijama. (B) Dodatne ljubičaste mrlje bile su vidljive na metakarpofalangealnim zglobovima. (C) Nježne, eritematozne papule obilježene su na pacijentovim dlanovima. (D) Na antiheliksi je uočen ulkus (strelica). (E) Na laktovima je viđena papula sa središnjim ulkusom.

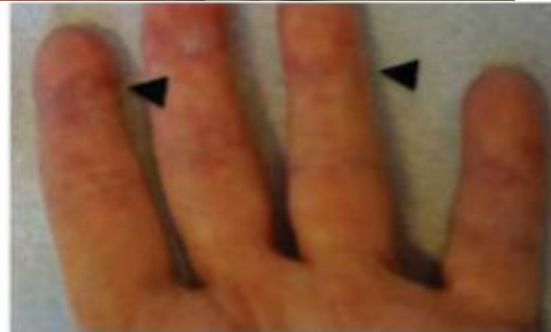
Gottron's papules in dermatomyositis




Erythematous to violaceous papules over the extensor joints of the hand in a patient with dermatomyositis.

Reproduced with permission from: www.visualdx.com. Copyright VisualDx. All rights reserved.


UpToDate®



- 
- Ovisno o metodama koje se koriste za otkrivanje ILD prevalenca u bolesnika s DM/PM se kreće od 19,9 – 78%.
 - Iako se najčešće razvija tokom ili nakon pojave miozitisa, ILD prethodi dijagnozi DM/PM u 13 – 37,5% i povezanost sa stopom febrikula i zahvaćenosti zglobova.

Solomon, J., Swigris, J. J., & Brown, K. K. (2011). Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 37(1), 100–109. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132011000100015>

Koreeda, Y., Higashimoto, I., Yamamoto, M., Takahashi, M., Kaji, K., Fujimoto, M., Kuwana, M., & Fukuda, Y. (2010). Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 49(5), 361–369. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.2889>



▪ U bolesnika s DM ili PM, ILD se mora razlikovati od drugih uzroka plućne bolesti:


➤ Infekcija

➤ Pneumonitis izazvan lijekovima

➤ Pneumomediastinum

➤ Slabost respiratornih mišića

➤ Malignost

- 
- Bolesnici s ILD obično se žale na dispneu i neproduktivni kašalj.
 - Pojedini pacijenti su asimptomatski i sumnja se na ILD zbog patološke auskultacije pluća ili sumnjivih patoloških promjena radiografije grudnog koša.

Dijagnostika

- Biopsija pluća tipično nije potrebna za dijagnozu ili liječenje ILD-a u PM/DM, stoga su podaci o histopatološkim uzorcima ograničeni.
- ILD se javlja u oko 70% oboljelih
- NSIP je čest nalaz i glavni uzrok morbiditeta
- Douglas i sar. izještavaju → **NSIP** najčešći nalaz (18 bolesnika), zatim **DAD** (difuzna alveolarna bolest - 2 bolesnika), **UIP** (uobičajena intersticijska pneumonija - jedan bolesnik) i **OP** (organizirajuća pneumonija – jedan bolesnik).
- Cottin i sar. izvještavaju - u odvojenoj seriji pacijenata s anti-aminoacil-tRNA sintetaznim antitijelima (anti-Jo-1) koji su bili podvrgnuti biopsiji pluća, četiri su imala NSIP, a četiri su imala OP.
- NSIP i OP mogu biti prisutni istovremeno.

Douglas, W. W., Tazelaar, H. D., Hartman, T. E., Hartman, R. P., Decker, P. A., Schroeder, D. R., & Ryu, J. H. (2001). Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 164(7), 1182–1185. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.164.7.2103110>

Cottin, V., Thivolet-Béjui, F., Reynaud-Gaubert, M., Cadranel, J., Delaval, P., Ternamian, P. J., Cordier, J. F., & Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (2003). Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *The European respiratory journal*, 22(2), 245–250. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00026703>

Koreeda, Y., Higashimoto, I., Yamamoto, M., Takahashi, M., Kaji, K., Fujimoto, M., Kuwana, M., & Fukuda, Y. (2010). Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 49(5), 361–369. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.2889>

Antitijela specifična za miozitis

Tablica 1 Antitijela specifična za miozitis

Povezano s miozitisom protutijela	Ciljni antigen	Prevalencija u IIM ^{17-19,27,37-39,44,48,93}	Kliničke karakteristike ^{17,27,37-39,42,54-57,59}
Anti-Ro52	Nuklear koji se može izvaditi antigen Ro52	13-26%	Povezano s težim ILD-om
Anti-MDA-5	MDA-5 RNA helikaza	20-25% ^a	Ulceracija kože; CADM; brzo napreduje/ akutni intersticijski pneumonitis
Anti-155/140	polipeptidi 155/140 kDa 7-16%		Najveći rizik od malignosti, manji rizik od ILD-a
Anti-SRP	Citoplazmatski signal čestica za prepoznavanje	5-6%	Teška miopatija i slabost; rizik od ILD je nije povećana
Anti-Mi-2	Protein nuklearne helikaze	14%	Blaža miopatija i klasični nalaz DM; rizik od ILD nije povećan

Kratice: CADM, klinički amiopatski dermatomiozitis; DM, dermatomiozitis; IIM, idiopatska upalna miopatija; ILD, intersticijska pluća bolest; MDA-5, gen 5 povezan s diferencijacijom melanoma; SRP, čestica za prepoznavanje signala.

^aPrevalencija je prijavljena samo u bolesnika s DM/CADM, jer se anti-MDA-5 protutijela rijetko nalaze u PM-u.

Sindrom antisintetaze

Tablica 2 Antisintetazna antitijela

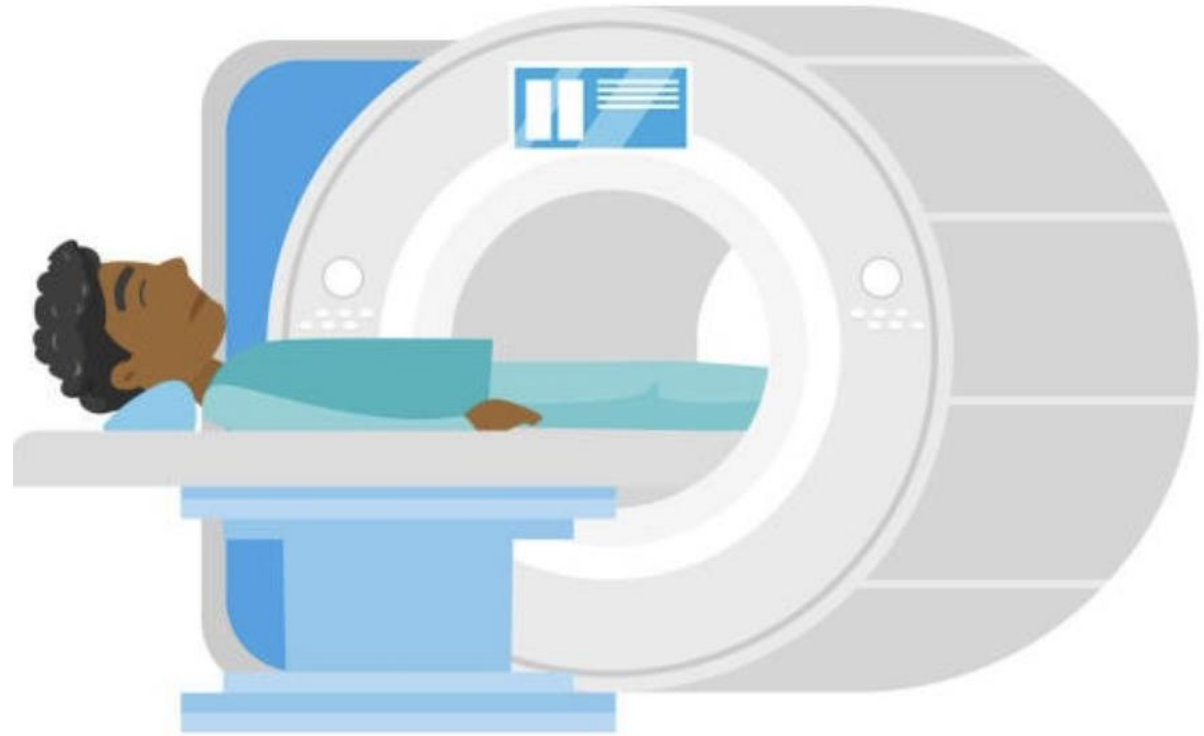
Antisintetaza protutijela (ARS)	Ciljni antigen	Prevalencija u IIM18,31,48,78,93	% antitijela na ARS otkriveno14,20,23,26,31,50,79,93	Kliničke karakteristike34,77,79
Anti-Jo-1	Histidil-tRNA sintetaza	8-18%	36-88%	Klasični DM, ILD
Anti-EJ	Glicil-tRNA sintetaza	5-10%	7-23%	Klasični DM i CADM, ILD
Anti-PL-7	Treonil-tRNA sintetaza	5%	9-25%	Klasični DM, ILD
Anti-OJ	Izoleucil-tRNA sintetaza	3%	5-8%	Izolirana ILD
Anti-PL-12	Alanil-tRNA sintetaza	1%	2-11%	Izolirani ILD, CADM
Anti-KS	Asparaginil-tRNA sintetaza 1%		4-8%	Izolirana ILD
Anti-Zo	Fenilalanil-tRNA sintetaza < 1%		< 1%	
Anti-YRS	Tirozil-tRNA sintetaza	< 1%	< 1%	

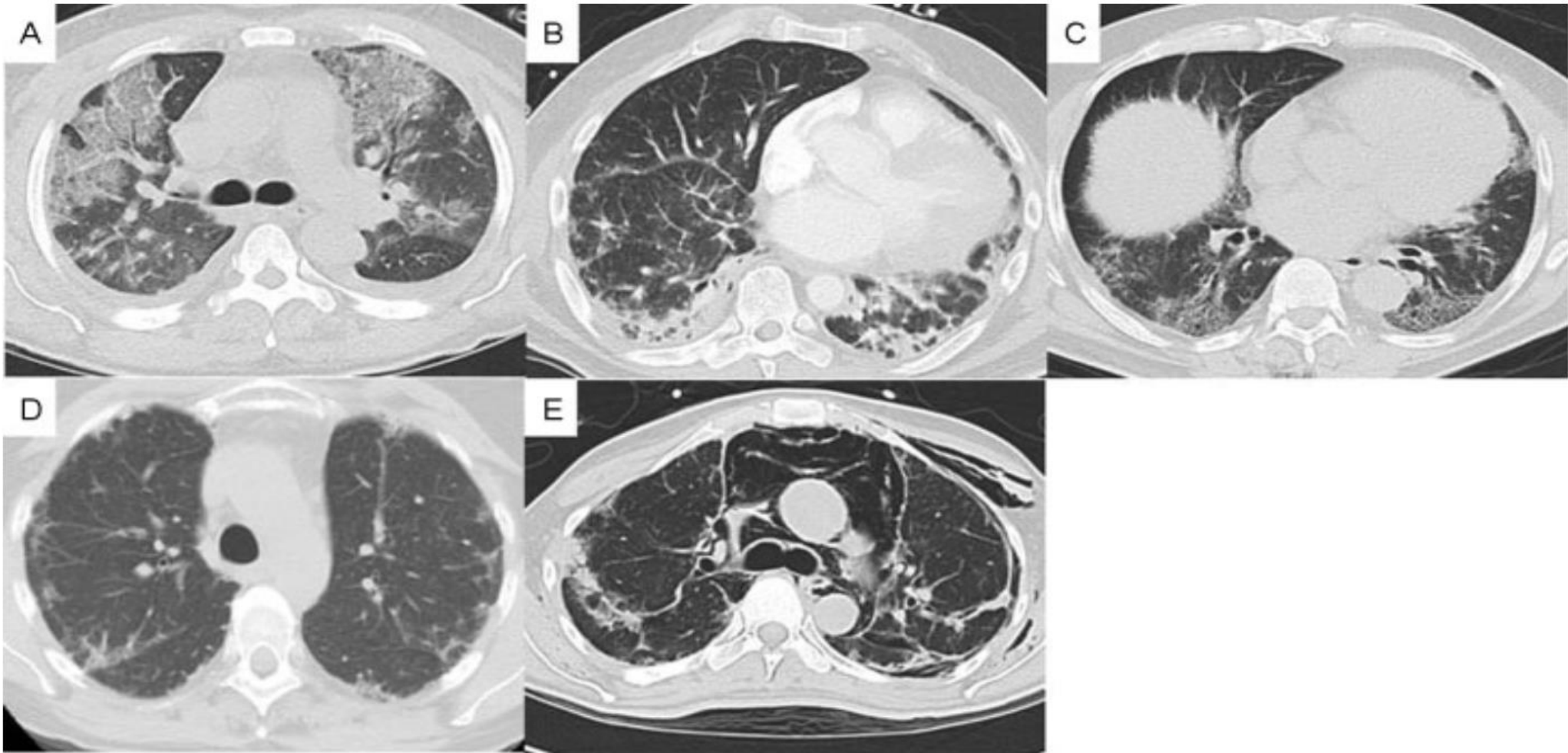
Kratice: ARS, anti-aminoacil-tRNA sintetaza; CADM, klinički amio-patski dermatomiozitis; DM, dermatomiozitis; IIM, idiopatska inflamatorna miopatija; ILD, intersticijska bolest pluća.

Biopsijske procedure?

- Otvorena biopsija pluća rutinski se ne izvodi, djelomično što rezultati takve biopsije često ne utiču na izbor imunosupresivne terapije.
- Marie i suradnici proučavali su kohortu od 107 pacijenata s DM/PM i pronašli **NSIP u 61%**, kriptogenu organiziranu pneumoniju (**COP**) u **22%**, i **UIP u 17%** od dostupna 41 biopsijska uzorka.

RADIOLOŠKI NALAZI





- (A) AIP dokazan biopsijom u bolesnika s anti-EJ.
- (B) NSIP dokazan biopsijom u bolesnika s anti-Jo-1.
- (C) UIP dokazan biopsijom u bolesnika s anti-PL-12.
- (D) ILD u bolesnika s anti-MDA-5.
- (E) Spontani pneumomediastinum s anti-MDA-5.

Ispitivanje plućne funkcije

- Bolesnici s ILD-om povezanim s miozitisom i sindromom antisintetaze obično imaju restriktivan obrazac testova plućne funkcije (PFT) s općenito blagim smanjenjem forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC, 70-79% predviđeno) i blagim do umjerenim smanjenjem kapacitet difuzije za ugljikov monoksid (DLCO)
- BAL → CD8 T Ly
- Prijavljen je širok raspon rezultata i nije bilo definitivnih studija koje bi upućivale na to da su specifična antitijela povezana s miozitisom u korelaciji s ozbiljnijim PFT odstupanjima.
- Ukupni kapacitet pluća (TLC) i FVC korišteni su za praćenje napredovanja bolesti kao i terapijskog odgovora, i postoje dokazi da su niži FVC i DLCO za vrijeme dijagnoze ILD-a **prediktori lošije prognoze.**

Tretman

- Steroidi ostaju prva linija terapije za ILD u bolesnika s DM/PM ili sindromom antisintetaze.
- Oralni režim → **1 mg/kg prednizona dnevno**, često nakon početne pulsne intravenske primjene metilprednizolona u dozi od **1000 mg dnevno tokom 3 dana u teškim slučajevima**.
- Neki bolesnici s ILD-om i miozitisom imaju odgovarajući odgovor na monoterapiju kortikosteroidima.
- Međutim, česta je potreba za dodatnom imunosupresijom, osobito u slučaju brzo napredujuće akutne/subakutne ILD-a.
- Prisutnost antitijela na ARS može predvidjeti bolji odgovor ILD-a na steroide u bolesnika s miozitisom, iako dodatni faktori koji utječu na ishod liječenja steroidima uključuju relativno vrijeme početka ILD-a i miozitisa.

Tretman

- **Azatioprin** (100 mg/dan) se koristi u bolesnika s anti-Jo-1 ILD-om ili kao terapija održavanja nakon ciklofosfamida ili kao sredstvo za uštedu steroida u bolesnika koji su istodobno primali prednizon.
- 58% pacijenata pokažu značajno poboljšanje plućnog statusa.
- Sigurnost **mofetilmikofenolata** u liječenju brojnih bolesti vezivnog tkiva dobro je utvrđena, a za ILD kod DM/PM → terapija održavanja 1000mg/dan.
- Bilo je izvješća o pacijentima s DM-ILD-om sa značajnim poboljšanjem ili potpunim povlačenjem ILD-a nakon liječenja mikofenolat mofetilom, uključujući i izvješće o četiri slučaja pacijenata koji su imali poboljšanje s mikofenolat mofetilom nakon liječenja steroidima i azatioprinom koji su bili neučinkoviti.

Tretman

- **Ciklofosfamid**, određena učinkovitost za tretman refrakterne ILD
- Sprovodi se 6 ciklusa po 4-sedmičnog režima (300-800 mg/m² / 15mg/kg TT) kombiniranog liječenja.
- Povoljan odgovor kod anti-Jo +
- **Rituximab** → B cell CD20 (anti-Jo +) → bolji ishod u dvogodišnjem praćenju.

Pro memoria

- ILD je česta rana manifestacija u bolesnika s poli- i dermatomiozitisom i nije uvijek povezana s kliničkim simptomima.
- RTG grudnog koša, HRCT, testovi plućne funkcije i analiza anti-Jo-1 antitijela trebaju biti uključeni u početno ispitivanje bolesnika s miozitisom bez obzira na respiratorne simptome.
- Zahvaćenost pluća kod DM/PM povezana je s lošijim ishodom i povećanim mortalitetom i najvažniji je faktor ishoda.
- Ishodi kod DM/PM i sindroma antisintetaze uvjetovani fenotipom ILD-a i do neke mjere prisutnošću specifičnih autoantitijela.

Pro memoria


- Marie i suradnici pokazali su ukupnu stopu smrtnosti od 7,5% za ILD povezanu s miozitisom, pri čemu se 87,5% smrti može pripisati bolesti pluća pacijenata.
- ILD može prethoditi dijagnozi očitog miozitisa mjesecima ili godinama, pojaviti se istovremeno s miozitisom ili se razviti nakon mišićne bolesti, obično unutar prvih nekoliko mjeseci od početka slabosti.
- U nekih bolesnika ILD se pojavljuje bez ikakvih mišićnih simptoma.

Sy Sjögren

Henrik Samuel Conrad Sjögren



Born	23 July 1899 Köping, Sweden
Died	17 September 1986 (aged 87) Lund, Sweden
Nationality	Swedish
Alma mater	Karolinska Institute
Occupation	Ophthalmologist
Known for	Sjögren syndrome

- 
- Kao i druge autoimune bolesti, povezan je sa specifičnom genetskom pozadinom, oslabljenim imunološkim odgovorom i faktorima okoline.
 - Pokreću urođeni imunološki odgovor koji dovodi do aktivacije žljezdanih stanica, nakon čega slijedi aktivacija B i T limfocita unutar žlijezda.

Endogeni faktori

- HLA polimorfizam (HLA-DR3 i HLA B8)
- IRF-5, IL12A, TN1P1

Egzogeni faktori

- **CMV**
- **EBV**
- **Humani t limfotropni virus tip 1**

Imunološki aspekt

- Aktivirani T-ly infiltriraju i izravno oštećuju ciljne stanice i tkiva, sa dodatnim stvaranjem citokina i produkcijom interferona tip II.
- Aktivirani B-ly stvaraju specifična autoantitijela antiRo/SS-A, anti La/SS-B, RF.

ACR/EULAR klasifikacijski kriterijumi

Item	Weight/score
Labial salivary gland with focal lymphocytic sialadenitis and focus score of ≥ 1 foci/4 mm ² *	3
Anti-Ro/SSA positive	3
Ocular staining score ≥ 5 (or van Bijsterveld score ≥ 4) in at least one eye ^{†Δ}	1
Schirmer test ≤ 5 mm/5 minutes in at least one eye [†]	1
Unstimulated whole saliva flow rate ≤ 0.1 mL/minute ^{†◇}	1

The classification of primary SS applies to any individual who meets the inclusion criteria[§], does not have any of the conditions listed as exclusion criteria[¶], and has a score ≥ 4 when the weights from the five criteria items are summed.



Questions about the symptoms of tear gland involvement / Pitanja o simptomima zahvaćanja suznih žlijezda	Questions about the symptoms of salivary gland involvement / Pitanja o simptomima zahvaćanja žlijezda slinovnica
1. Have you had daily, persistent, problematic dry eyes for > 3 months? / Jeste li imali svakodnevnu, trajnu, problematičnu suhoću očiju >3 mjeseca?	1. Have you had a daily feeling of dry mouth > 3 months?/ Jeste li imali svakodnevni osjećaj suhoće usta >3 mjeseca?
2. Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?/ Imate li ponavljajući osjećaj pijeska ili šljunka u očima?	2. Do you have to wake up at night to drink water because of dry mouth? / Morate li se buditi noću piti vodu zbog suhoće usta?
3. Do you use tear substitutes more than 3 times a day? / Koristite li umjetne suze?	3. Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry foods?/ Pijete li često tekućinu za lakše gutanje hrane?
	4. Have you had recurrent or permanently swollen salivary glands as an adult? / Jeste li imali ponavljajuće ili trajno otečene žlijezde slinovnice u odrasloj dobi?



Sistemske manifestacije

- 25% pSS
- Umor
- Palpabilne purpure
- Plućne manifestacije uključuju abnormalnosti dišnih puteva-traheobronhalne bolesti sa hiperreaktivnošću (Xerotrahea), ILD-NSIP s fibrozom i limfoproliferativne poremećaje.
- Zahvaćenost pluća javlja se u 9–20% bolesnika.

SS

Manifestacije na grudnom košu

Torakalne manifestacije	Prevalencija	Osebnjani aspekti u Sjögrenov sindrom	Liječenje
Bolest dišnih putova Kašalj	41–61%#		Sekretagogi (pilocarpin) Nebulizirana fiziološka otopina otopina
BHR bronhiolitis	42–60%# 12–24%#	Uglavnom folikularni bronhiolitis	Inhalacijski kortikosteroidi Steroidi Rituksimab Makrolidi
Bronhiektazije	7–54%#	Uglavnom cilindrični bronhiektazije	
Plućne infekcije Intersticijska bolest pluća Nespecifični intersticijski upala pluća	10–35%# 45%¶		Steroidi Hidroksiklorokin Azatioprin Ciklofosamid Rituksimab Nema koristi od imunosupresivni droge Steroidi Azatioprin Ciklofosamid klorambucil Rituksimab Steroidi Azatioprin Ciklosporin Infliksimab Rituksimab Tocilizumab
Uobičajena intersticijska pneumonija	16%¶		
Limfocitni intersticijski pneumonitis	15%¶		
Organiziranje pneumonitisa	11%#		
Ostale plućne manifestacije kod Sjögrenovog sindroma Amiloidoza pluća Plućni limfom	Rijetko 2%¶	96,5% žena	Steroidi Specifični hematološki liječenje
Plućna embolija i plućna hipertenzija	Rijetko	Rizik od venske tromboze ili plućna embolija u Pacijenti sa Sjögrenovim sindromom je veći nego u opća populacija	

BHR: bronhijalna hiperreaktivnost.
Sjögrenov sindrom.

: u pacijenata sa Sjögrenovim sindromom; ¶ : intersticijske bolesti pluća u

EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI)^[1]

Domain	Exclusion(s) and notes	Activity level	Description
Constitutional	Exclusion of fever of infectious origin and voluntary weight loss	No = 0	Absence of the following symptoms
		Low = 3	Mild or intermittent fever (37.5 to 38.5°C)/night sweats and/or involuntary weight loss of 5 to 10% of body weight
		Moderate = 6	Fever (>38.5°C)/night sweats and/or involuntary weight loss of >10% of body weight
Lymphadenopathy and lymphoma	Exclusion of infection	No = 0	Absence of the following features
		Low = 4	Lymphadenopathy ≥ 1 cm in any nodal region or ≥ 2 cm in inguinal region
		Moderate = 8	Lymphadenopathy ≥ 2 cm in any nodal region or ≥ 3 cm in inguinal region, and/or splenomegaly (clinically palpable or assessed by imaging)
		High = 12	Current malignant B-cell proliferative disorder
Glandular	Exclusion of stone or infection	No = 0	Absence of glandular swelling
		Low = 2	Small glandular swelling with enlarged parotid (≤3 cm), or limited submandibular (≤2 cm) or lacrimal swelling (≤1 cm)
		Moderate = 4	Major glandular swelling with enlarged parotid (>3 cm), or important submandibular (>2 cm) or lacrimal swelling (>1 cm)
		High = 6	>6 (of 28 total count) synovitis
Articular	Exclusion of osteoarthritis	No = 0	Absence of currently active articular involvement
		Low = 2	Arthralgias in hands, wrists, ankles, and feet accompanied by morning stiffness (>30 minutes)
		Moderate = 4	1 to 5 (of 28 total count) synovitis
		High = 6	>6 (of 28 total count) synovitis

- ESSDAI -

Pulmonary	Rate as "no activity" stable long-lasting features related to damage or respiratory involvement not related to the disease (tobacco use, etc)	No = 0	Absence of currently active pulmonary involvement
		Low = 5	Persistent cough due to bronchial involvement with no radiographic abnormalities on radiography or Radiologic or HRCT evidence of interstitial lung disease with no breathlessness and normal lung function test
		Moderate = 10	Moderately active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease shown by HRCT with shortness of breath on exercise (NYHA II) or abnormal lung function tests restricted to DL _{CO} <70% and ≥40% or FVC <80% and ≥60%
		High = 15	Highly active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease shown by HRCT with shortness of breath at rest (NYHA III, IV) or with abnormal lung function tests: DL _{CO} <40% or FVC <60%

[REDACTED]

Renal	Exclusion of renal involvement due to glomerular disease, if biopsy has been performed, please rate activity based on histologic features first.	No = 0	Absence of currently active renal involvement
		Moderate = 10	Moderately active renal involvement, such as tubular acidosis with renal failure (GFR <60 mL/minute) or glomerular involvement with proteinuria between 1 and 1.5 g/day and without hematuria or renal failure (GFR ≥60 mL/minute) or histologic evidence of extramembranous glomerulonephritis or important interstitial lymphoid infiltrate
		High = 15	Highly active renal involvement, such as glomerular involvement with proteinuria >1.5 g/day or hematuria or renal failure (GFR <60 mL/minute), or histologic evidence of proliferative glomerulonephritis or cryoglobulinemia-related renal involvement
Muscular	Exclusion of weakness due to glucocorticoids	No = 0	Absence of currently active muscular involvement
		Low = 6	Mild active myositis shown by abnormal EMG, MRI, or biopsy with no weakness and creatine kinase (CK ≥ULN and ≤2x ULN)
		Moderate = 12	Moderately active myositis confirmed by abnormal EMG, MRI, or biopsy with weakness (maximal deficit of 4/5) or elevated creatine kinase (CK >2x ULN and ≤4x ULN)
		High = 18	Highly active myositis shown by abnormal EMG, MRI, or biopsy with weakness (deficit ≤3/5) or elevated creatine kinase (>4x ULN)

EULAR: European League Against Rheumatism; HRCT: high-resolution computed tomography; NYHA: New York Heart Association classification; DL_{CO}: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FVC: forced vital capacity; GFR: glomerular filtration rate; EMG: electromyogram; MRI: magnetic resonance imaging; CK: creatine kinase; ULN: upper limit of normal; PNS: peripheral nervous system; NCS: nerve conduction studies; CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CNS: central nervous system; ANC: absolute neutrophil count; C4: complement component 4; C3: complement component 3; CH50: hemolytic complement test; IgG: immunoglobulin G.

Adapted with permission from: Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: Development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):1103-9. Copyright © 2010 BMJ Publishing Group Ltd.

Updated with information from:
1. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): A user guide. *RMD Open* 2015; 1e00022.

Ispitivanje plućne funkcije

- Restriktivni obrazac poremećaja
- < DLCO

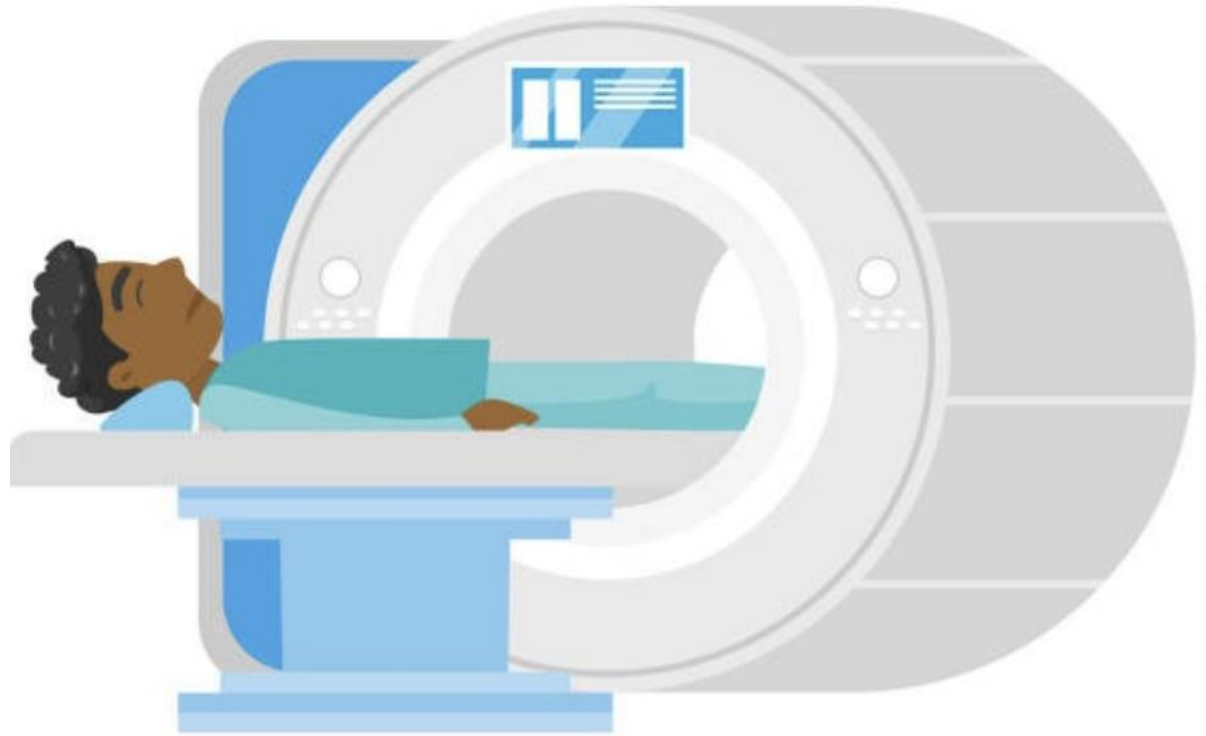
KLINIČKA SLIKA

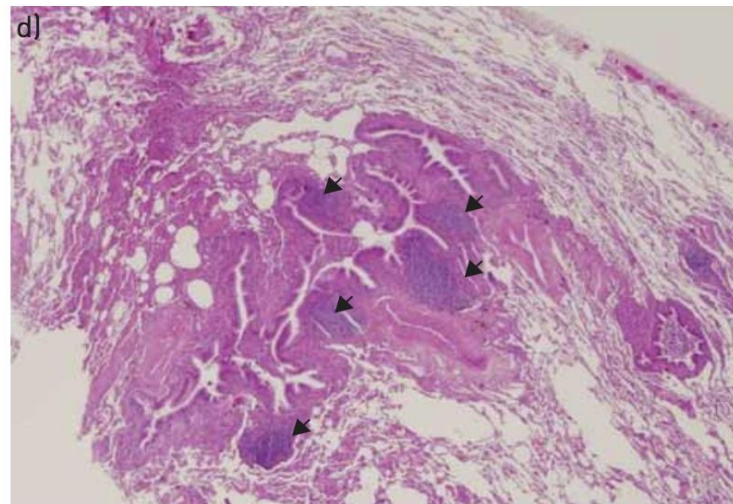
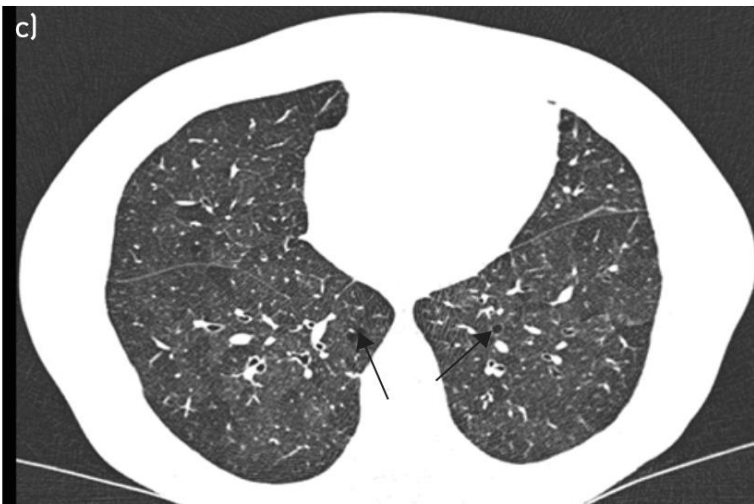
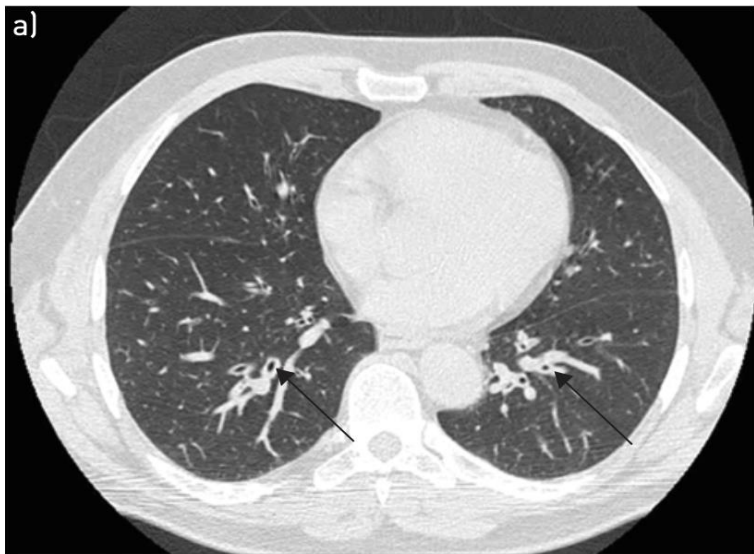
- Suhi keratokonjuktivitis
- Kserostomija
- Kašalj, dispnea

Flament, T., Bigot, A., Chaigne, B., Henique, H., Diot, E., & Marchand-Adam, S. (2016). Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 25(140), 110–123. <https://doi.org/10.1183/16000617.0011-2016>

Shiboski, C. H., Shiboski, S. C., Seror, R., Criswell, L. A., Labetoulle, M., Lietman, T. M., Rasmussen, A., Scofield, H., Vitali, C., Bowman, S. J., Mariette, X., & International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group (2017). 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 69(1), 35–45. <https://doi.org/10.1002/art.39859>

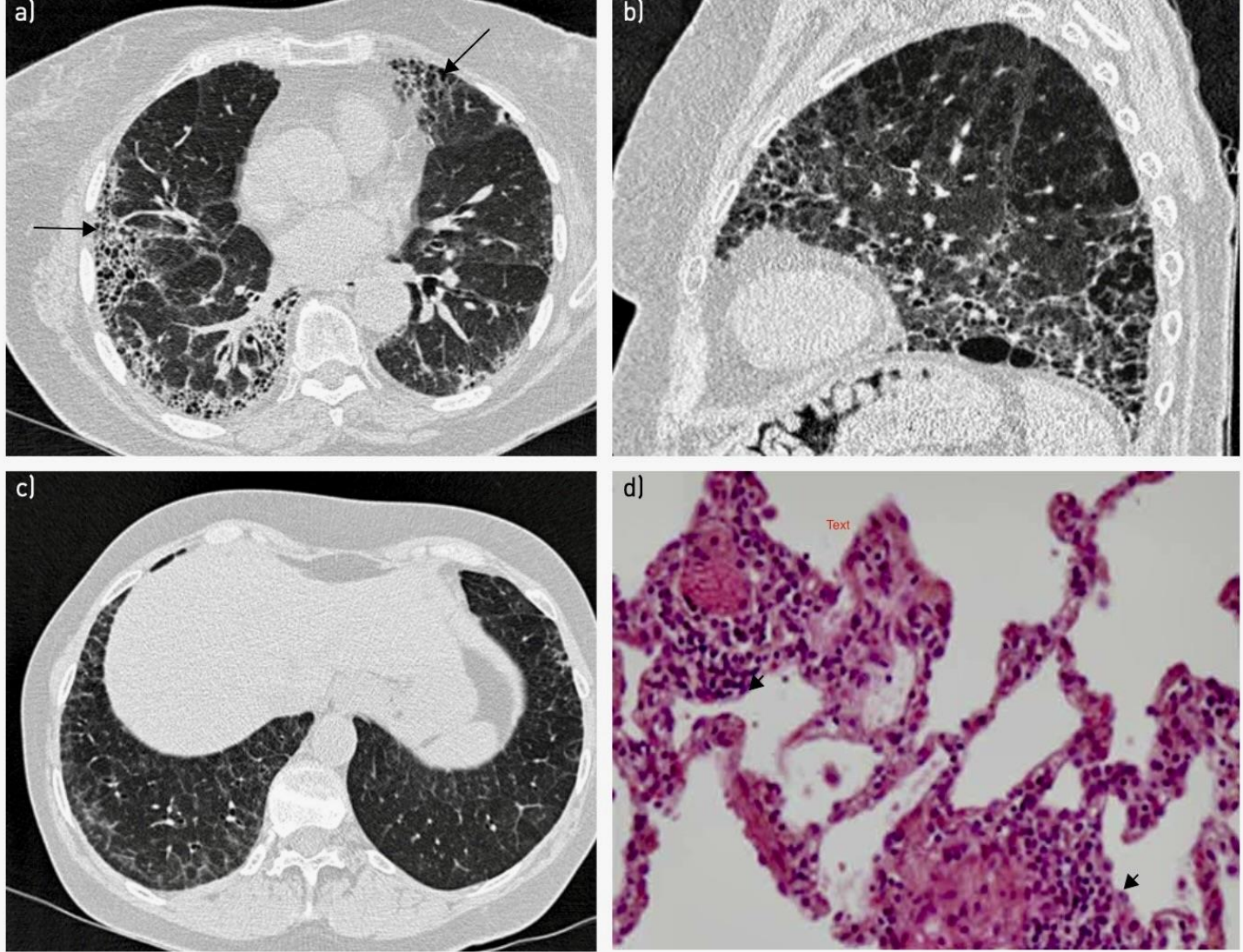
RADIOLOŠKI NALAZI





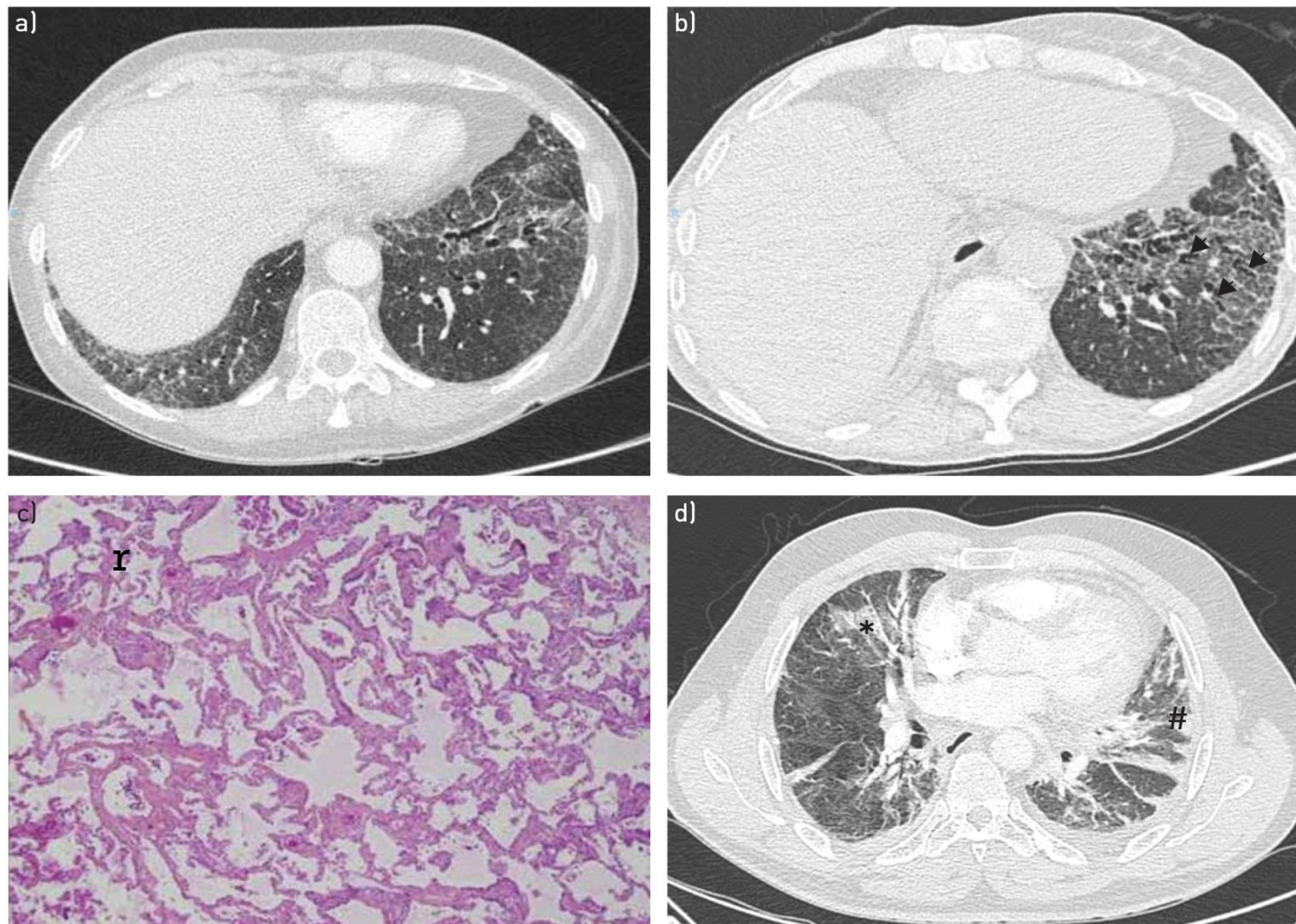
SLIKA 1

- a) CT → zadebljanje bronhijalnih stijenki
- b) Hronični kašalj i rekurentne plućne infekcije povezane s bronhiolitom u pSS. **HRCT** → višestruke slabo definirane centrilobularne nodule (vrhove strelica) s poštešdom subpleuralne regije.
- c) Folikularni bronhiolitom u pSS. c) **HRCT** → područje heterogenog slabljenja u lijevom donjem režnju pluća (mozaično slabljenje) i prisutnost dobro definiranih, okruglih zračnih cista tankih stijenki (streljce).
- d) Fotomikrografija (HE) -> limfoplazmocitnu infiltraciju i limfne folikule u stijenci bronhiola (vrhovi strelica) i blagu upalu u susjednom alveolarnom području. Ovi nalazi ukazuju na folikularni bronhiolitom.



SLIKA 2

- a) Uobičajena intersticijska pneumonija u pSS. **HRCT** → bilateralna retikularna područja i saće s perifernom i bazalnom dominacijom (strelice).
- b) Kombinacija sindroma plućne fibroze i emfizema. **HRCT** → bilateralna retikularna područja i saće sa stražnjom i bazalnom dominacijom. Emfizem u apikalnim područjima.
- c, d) Limfocitna intersticijska pneumonija u pSS i limfocitnim alveolitom. **HRCT** → zadebljanje interlobularnih septuma sa superponiranjem intralobularne retikulacije.
- d) Fotomikrografija (HE) pokazuje difuzno zadebljanje alveolarnih septuma i peribronhiolarnu infiltraciju s limfocitima i plazma stanicama.



SLIKA 3.

Nespecifična intersticijska pneumonija a, c) u vrijeme dijagnoze Sjögrenovog sindroma i b) nakon 3 godine.

a, b) CT prikazuje bilateralna područja atenuacije ggo i traksijske bronhiektazije (vrhovi strelica) s perifernom intralobularnom retikulacijom.

c) Mikrografija (HE) prikazuje difuznu i homogenu kolagensku fibrozu u alveolarnom području.

d) Organizacijska pneumonija i primarni Sjögrenov sindrom koji se otkriva akutnim početkom pleuropneumonije.

CT → bilateralna mrljasta područja konsolidacije (#) i područja neprozirnih ggo (*). Bolesniku je 2 godine kasnije dijagnosticirana nespecifična intersticijska pneumonija



SLIKA 4.

a) Limfom limfoidnog tkiva povezan sa sluznicom (MALT) u 45-godišnje žene s primarnim Sjögrenovim. CT → konsolidaciju zračnog prostora (*), masu (#) i interlobularno zadebljanje septuma (vrhovi strelica) u desnom donjem režnju.

b) CT u 64-godišnje žene s limfocitnim intersticijskim pneumonitisom i pSS → dobro definirane okrugle zračne ciste tankih stijenki u peribronhovaskularnim regijama (strelice) i područja ggo i retikularne atenuacije.

Tretman

- **Glukokortikoidi**
- **Metotrexat, Azatioprin, Sulfasalazin**
- **Rituximab – vaskulitis sa krioglobulinemijom**

Tretman

- Ne treba liječiti sve plućne manifestacije u Sjögrenovom sindromu.
- Stabilni pacijenti se klinički prate.
- Zbog nedostatka velikih, randomiziranih kliničkih ispitivanja, ne postoji konačna standardna terapija za Sjögrenov sindrom s ILD.
- Aktivna imunološka terapija (kortikosteroidi i/ili imunosupresivni lijekovi i/ili biološko liječenje) indicirana je kada pacijent ima progresivne simptome respiratornog sistema, oslabljenu respiratornu funkciju i/ili izraženu patološku radiografiju grudnog koša ili patološki HRCT.
- Relevantne biološke terapije u Sjögrenovom sindromu mogle bi biti one koje ciljaju **T-stanice** (anti-CD11a: **efalizumab**; anti-CD2: **alefacept**; CTLA-4 Ig: **abatacept**) i **B-stanice** (anti-CD20: **rituksimab, okrelizumab i ofatumumab**; anti-CD22: **epratuzumab; belimumab**).

PRO MEMORIA

Kada se zna za Sjögrenov sindrom,
Probir na ILD treba biti sustavan

Istražite respiratorne simptome (dispneja, kašalj, pucketanje i škripanje, batinanje)

Isključite infektivne, lijekove (www.pneumotox.com) ili kardiovaskularni uzrok

Potvrdite ILD izvođenjem kompjutorizirane tomografije prsnog koša

Konzultacije s plućnim specijalistom radi razgovora o bronhoskopiji

BAL, histološko uzimanje uzoraka (transbronhijalna i kirurška biopsija) i terapijska njega

Kada je ILD poznat, probir za Sjögrenov sindrom mora biti sustavan

Istražite ekstrapulmonarne simptome koji upućuju na Sjögrenov sindrom (keratoconjunctivitis sicca, oticanje žlijezda slinovnica ili hipozijalija, artritis, artralgija), učiniti manju biopsiju žlijezda slinovnica i analizu urina

Ispitati antinuklearna protutijela, reumatoidni faktor, SSA/Ro i

SSB/La, te provesti elektroforezu serumskih proteina

Isključite drugu bolest vezivnog tkiva

Potvrdite suhe oči i suha usta

Posavjetujte se sa stručnjakom za bolesti vezivnog tkiva kako biste razgovarali o terapijskoj skrbi

ILD: intersticijska bolest pluća; BAL: bronhoalveolarna lavaža.

A red speech bubble graphic with a white outline, containing the text "Hvala za pažnju!". The bubble has a tail pointing downwards and to the left.

Hvala za pažnju!