ΠΕΜΠΤΗ 13 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2018

ΑΙΘΟΥΣΑ ΤΕΡΨΙΧΟΡΗ ΑΒ

17:30-18:30 **Στρογγύλη Τράπεζα**
Η Πνευμονολογία συναντά τις άλλες ειδικότητες
Προεδρείο: *Σ. Λουκίδης - Κ. Κατής*

- Τι πρέπει να γνωρίζει ο πνευμονολόγος για τα ρευματολογικά νοσήματα
  Δ. Μπούμπας
- Τί πρέπει να γνωρίζει ο πνευμονολόγος για τα καρδιαγγειακά νοσήματα
  Κ. Τσιούφης

10 βασικά μηνύματα για τους πνευμονολόγους «ως αντίδωρο» για τη πολύτιμη συνεργασία τους !!!

Αυτοάνοσα φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα: *Σπάνια ατομικά αλλά όχι ως ομάδα*
Ο Πνεύμονας μπορεί να προηγείται ή να είναι το κυρίως προσβεβλημένο όργανο
Ατελή νοσήματα ή IPAF

- *Ρευματοειδής αρθρίτιδα (0.6%)*
- *Σπονδυλοαρθρίτιδες (0.6%)*
- *Σύνδρομο Sjogren (0.2%)*
- *Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (0.1%)*
- *Δερματομυοσιτιδα - Πολυμυοσίτιδα (0.01%)*
- *Συστηματική σκληροδερμία (0.01%)*
- *Μεικτή νοσος συνδετικού ιστού (0.01%)*
- *Αγγειίτιδες (0.01%)*

Systemic, multi-organ diseases but sometimes organ dominant ie Lung OR kidney or blood dominant Connective Tissue Disease (CTD)

CHEST 2010; 138(2):251–256

CHEST Commentary

Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease

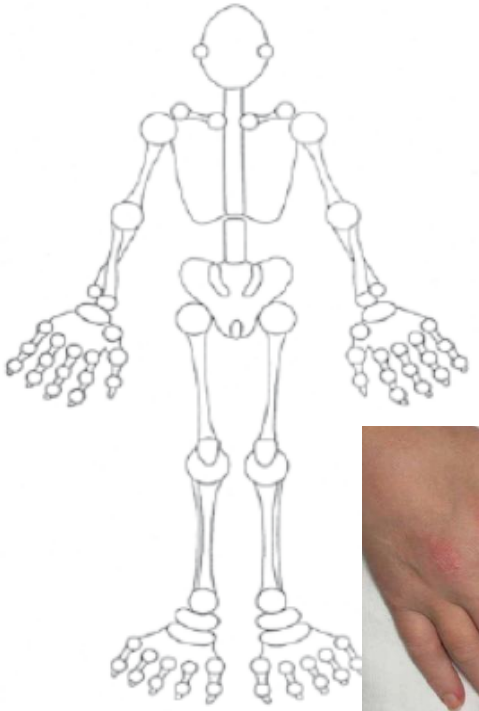
A Call for Clarification

Aryeh Fischer, MD; Sterling G. West, MD; Jeffrey J. Swigris, DO; Kevin K. Brown, MD; and Roland M. du Bois, MD

Όμως σε ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονική υπέρταση, ορογονίτιδα ή FUO η συχνότητα σημαντικά αυξημένη!!!!!! Πρέπει να τα σκεπτόμαστε!

Κριτήρια IPAF

Α. Κλινικό Κριτήριο:		**Β. Ορολογικό Κριτήριο:**		**Γ. Μορφολογικό Κριτήριο:**	
Χείρες Μηχανικού		ANA≥1/320		HRCT	
Δακτυλικά έλκη		RF > 2x ανώτερο φυσιολογικό		a) NSIP	
Φλεγμονώδης αρθρίτιδα ή ΠΔ>1h		Anti-CCP		b) OP	
Παλαμιαίες τηλεαγγειεκτασίες		Anti-Ro		c) NSIP-OP overlap	
Οιδαλέα άκρα		Anti-La		d) LIP	
Φ.Raynaud		Anti-Sm		2. Βιοψία:	
Σημείο Gottron		Anti-RNP		a) NSIP	
		Anti- Jo-1 (PL-7, PL-12, EJ, OJ, etc)		b) OP	
		Anti-MDA5		c) NSIP-OP overlap	
		Anti-Pm/Scl		d) LIP	
		Anti-Scl70		e) Διάμεσες λεμφοκυτταρικές συναθροίσεις με βλαστικά κέντρα	
				f) Διάχυτες λεμφοπλασματοκυτταρικές διηθήσεις	
				3. Πολυ-εστιακή βλάβη:	
				a) Πλευρίτιδα	
				b) Περικαρδίτιδα	
				c) Προσβολή αεραγωγών	
				d) Πνευμονική αγγειοπάθεια	



Αυτοάνοσα Νοσήματα και Πνεύμονας στη Κλινική Πράξη

- **Κύρια σύνδρομα :**

  -Πλευριτική συλλογή, πνευμονικά οζίδια, διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα, κυψελιδική αιμορραγία,
  -πνευμονική εμβολή, πνευμονική υπέρταση

- **Πνευμονικό σύμβαμα χωρίς γνωστό ιστορικό αυτοανόσου νοσήματος**

  -Γιατί είναι σημαντική η διάγνωσή τους? Διαφορά στη πρόγνωση και θεραπεία
  - Πότε να το σκέπτομαι?
  - Ποιος ο αρχικός έλεγχος? Παγίδες και δυσκολίες

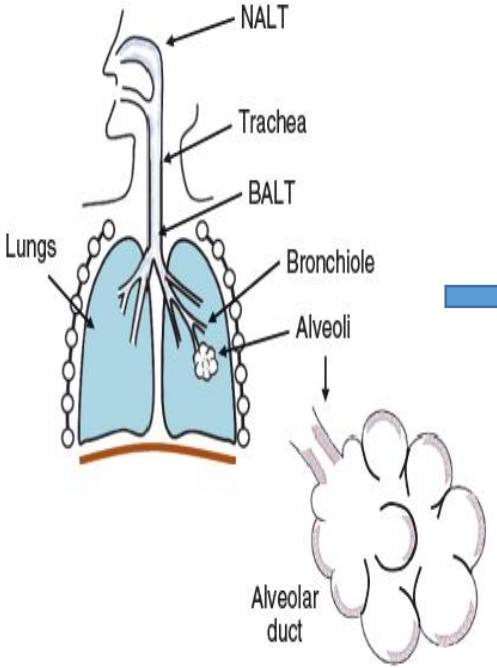
- **Πνευμονικό σύμβαμα σε ασθενή με γνωστό αυτοάνοσο νόσημα**

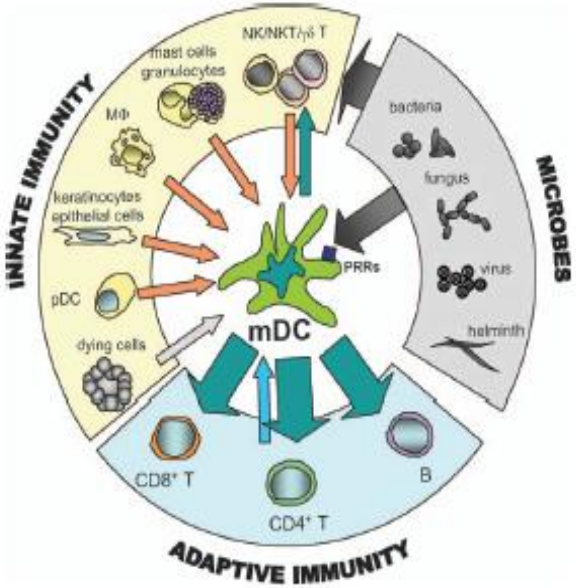
  -Σχετίζεται με το αυτοανοσο νόσημα?
  -Εάν ναι τι αλλάζει στην αντιμετώπισή του?

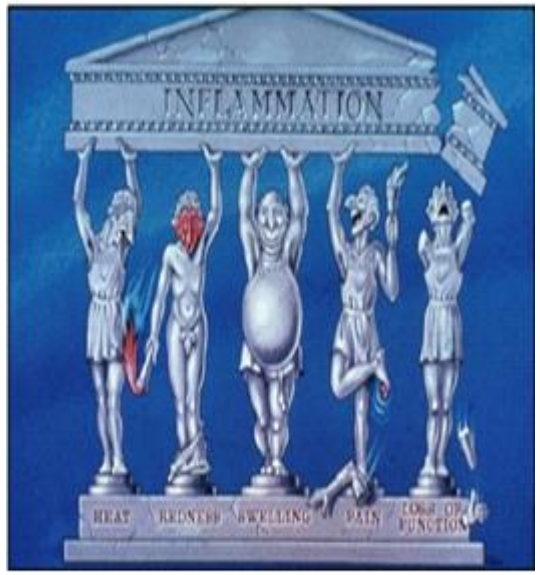
10 μηνύματα –κλινικά μαργαριτάρια για το κλινικό πνευμονολόγο

Το ανοσιακό σύστημα προστατεύει το πνεύμονα από εξωτερικές και εσωτερικές επιβουλές αντιδρώντας σε σήματα κινδύνου

Μικρόβια, τοξίνες, καπνός, αλλεργιογόνα, Ανοσοδραστικά μόρια ορού







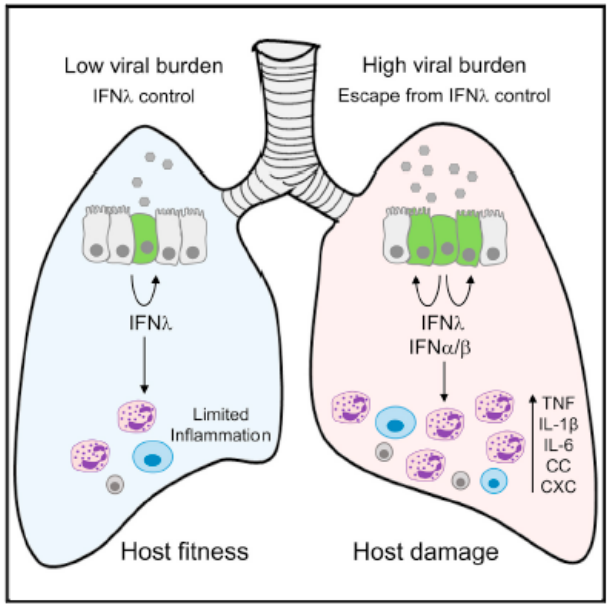
1. Το ***ανοσιακό δίλημμα της προστασίας από επιβουλές χωρίς παράπλευρες απώλειες/βλάβη στο όργανο*** λαμβάνει δραματικές διαστάσεις στο πνεύμονα δεδομένης της ***ευρείας έκθεσης του στο περιβάλλον*** **και** ***της σημασίας του για την ανταλλαγή αερίων και τη διατήρηση της ζωής***

Article

Immunity

Interferon-λ Mediates Non-redundant Front-Line Antiviral Protection against Influenza Virus Infection without Compromising Host Fitness

Graphical Abstract



Authors

Ioanna E. Galani, Vasiliki Triantafyllia, Evridiki-Evangelia Eleminiadou, ..., Sergei V. Kotenko, Kalliopi Thanopoulou, Evangelos Andreakos

Correspondence

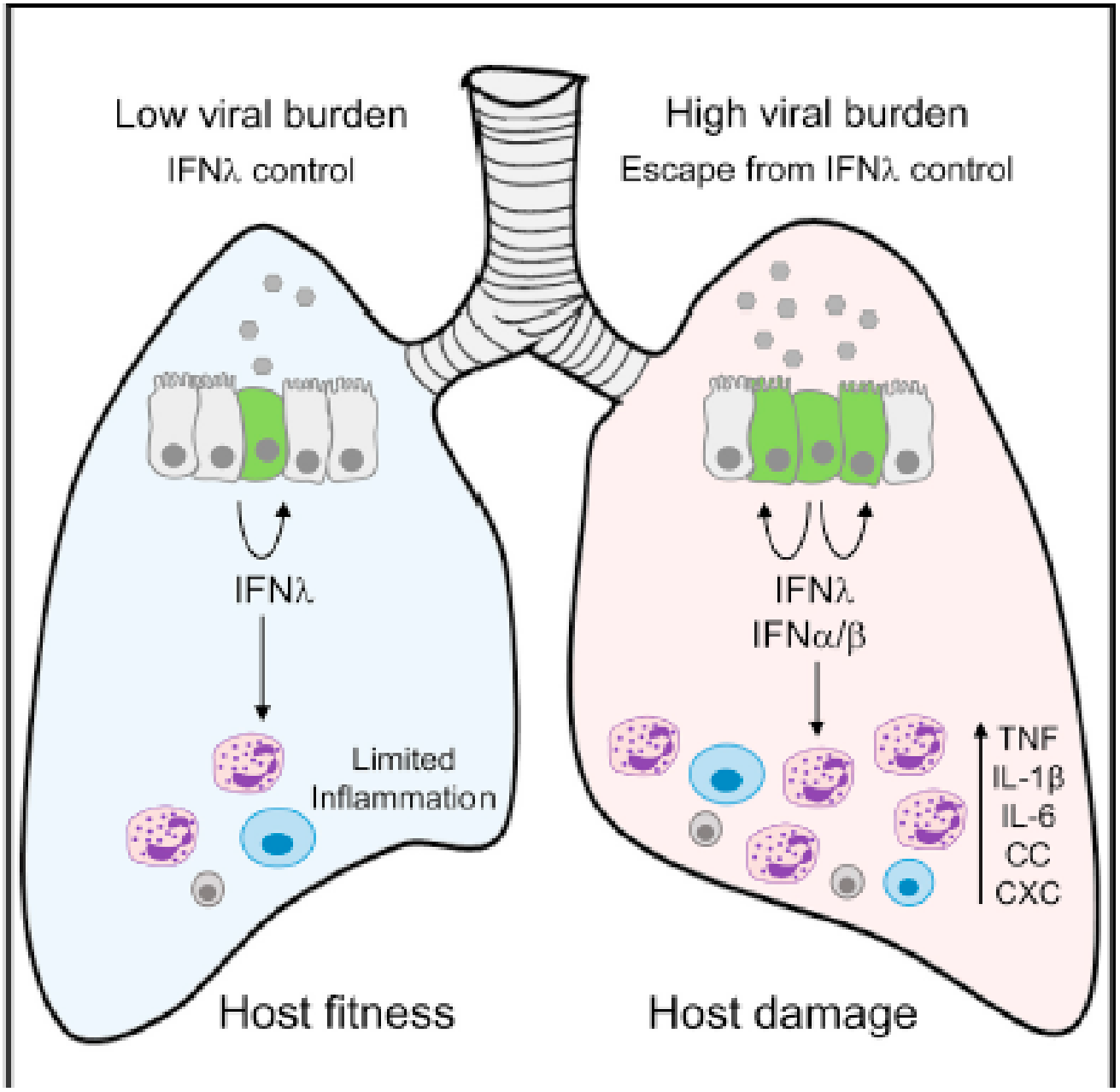
vandreakos@bioacademy.gr

In Brief

The importance of IFNλs in the respiratory tract remains puzzling. Galani and colleagues show that IFNλs provide front-line antiviral protection without activating inflammation. When infection escapes IFNλ control, type I IFNs come into play to enhance antiviral defenses and trigger pro-inflammatory responses essential for confronting infection but causing immunopathology.

Highlights

- IFNλs are the first IFNs produced that suppress initial viral spread
- IFNλs exhibit potent antiviral functions without activating inflammation
- Type I IFNs come up later to enhance antiviral and pro-inflammatory responses
- IFNλs and type I IFNs ensure optimal viral clearance with minimal collateral damage

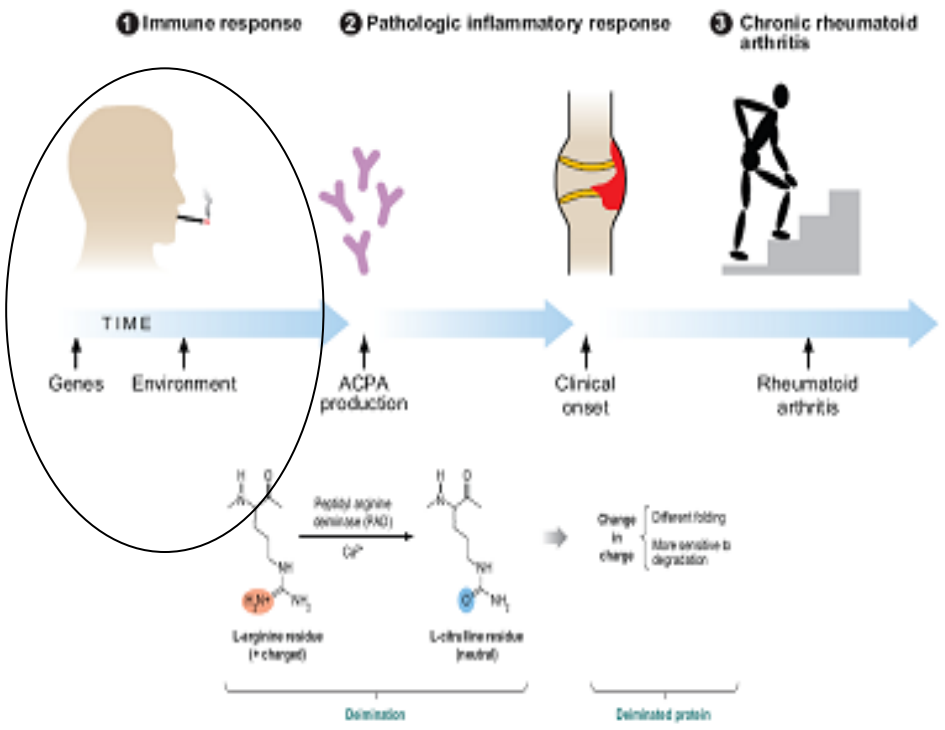


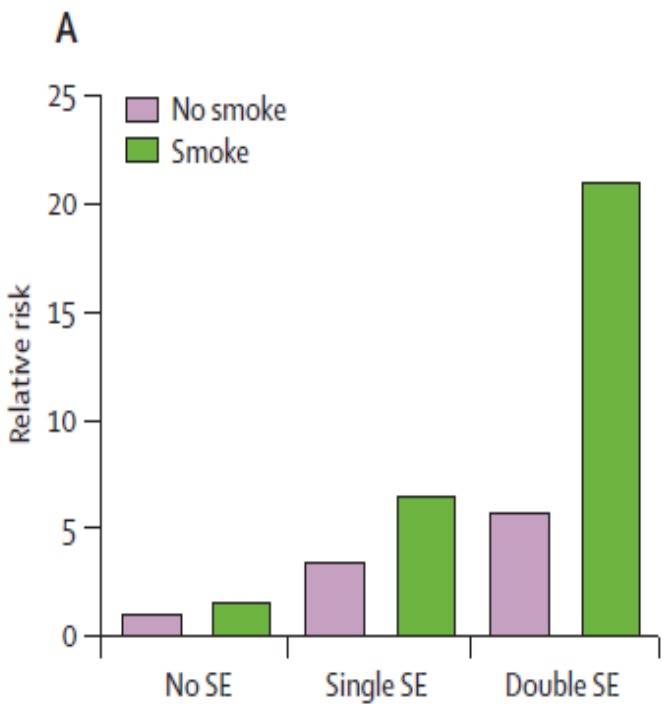
Galani et al., 2017, Immunity 46, 875–890
May 16, 2017 © 2017 Elsevier Inc.
http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.025

CellPress

Γονίδια και περιβάλλον στη ΡΑ και ο ρόλος του πνεύμονα
Καπνισμα-κιτριλινουποίηση πρωτεϊνών
Αντισώματα Κατά κιτριλουλινών

In genetically susceptible patients with the shared epitope (HLA-DR4), smoking increases significantly the risk but only in patients with anti-CCP antibodies





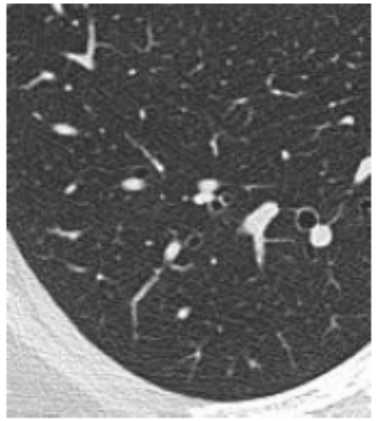
Anti-citrulin antibodies appear several years before the disease- primary prevention?

Το καπνισμα ειναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου:
Η ΡΑ ειναι η ΧΑΠ των αρθρωσεων?

2. Ο πνεύμονας δεν είναι παντα ο παθητικός αποδέκτης της ανοσιακής επίθεσης. Στην οροθετική anti- CCP ρευματοειδή αρθρίτιδα η ανοσιακή απόκριση αρχίζει από το πνεύμονα και προηγείται των αρθρώσεων

Pulmonary abnormalities and RA pathogenesis

	Autoantibody (+) Cases (N=42)	Early RA (N=12)	P-value
All Subjects	**76%** (32)	**92%** (11)	0.421
Never smokers	**73%** (19/26)	**86%** (6/7)	0.652



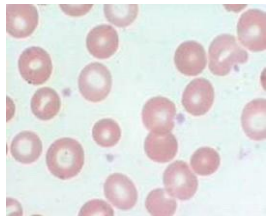
- Airways Abnormalities Are Similar in Ab(+) Subjects Without IA, & Patients With Early RA (<8 Months Joint Symptoms)

HRCT revealed that 76% of autoantibody-positive subjects had airways abnormalities including bronchial wall thickening, bronchiectasis, centrilobular opacities, and air trapping, compared with 33% of autoantibody-negative controls (P = 0.005).

Demoruelle MK et al, *Arth Rheum* online 2011

3. Οι « ορμόνες» της φλεγμονής (κυτοκίνες) - κυκλοφορούν στο αίμα μεταφέροντας τις δυσμενείς επιδράσεις τους σε όλα τα όργανα του οργανισμού!!

Δυσθυμία, κόπωση, πυρετός



Αναιμία

TNF

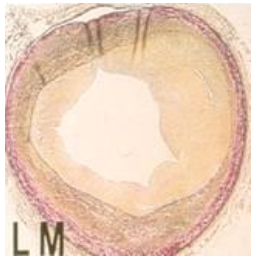
Καχεξία

Θρόμβωση!!

Αθηρωμάτωση
Μεταβολικό Σύνδ

Πνευμονική Ινωση

Οστεοπόρωση



- ***X2 risk for venous thrombosis in IMD*** *Lancet 2015*
- ***Increased risk of MI within 7 days after influentza*** *N Engl J Med 2018; 378:345-353*

Συστηματική απόκριση στη φλεγμονή: Εργαστηριακό φλεγμονώδες σύνδρομο

- ***Μεταβολές στη συγκέντρωση πρωτεϊνών του πλάσματος***

  - ***Αύξηση-πρωτεΐνες οξείας φάσεως*** ΤΚΕ, CRP (ινωδογόνο,SAA)
  - ***Μείωση στη λευκωματίνη, τρανσφεριτίνη-τρανσθυρετίνη***

- ***Αλλαγές στη συμπεριφορά, φυσιολογία, βιοχημεία και θρέψη του οργανισμού όπως***:

  ✓ ***Πυρετός***: *IL-6, IL-1*

  ✓ ***Ανορεξία, υπνηλία, λήθαργος***: *IL-1, λεπτίνη*

  ✓ ***Καχεξία-χαμηλή λευκωματίνη***:-*TNFa*

  ✓ ***Αναιμία:*** *TNFa*

  ✓ ***Θρομβοκυττάρωση:*** *IL-6*

Σηπτικό, άσηπτο (αυτοάνοσο/αυτοφλεγμονώδες), κακοήθες (μύξωμα, μεταστατική νόσος)

Βέλτιστος-Ελάχιστος Εργαστηριακός Έλεγχος

- **Φλεγμονώδες εργαστηριακό σύνδρομο**
  - Αναιμία χρονίας φλεγμονής, Θρομβοκυττάρωση
  - Αύξηση ΤΚΕ, CRP (C3, ινωδογόνο)
  - Υπολευκωματιναιμία

- **Βιοχημικός έλεγχος**
  - **Κρεατινίνη**, λευκωματίνη
  - Ηπατοκυτταρική/χολοστατική βλάβη
  - Αλκαλική φωσφατάση
  - Ασβέστιο
  - Αύξηση CK (SGOT/SGPT)

Γενική αιματος-ΤΚΕ
Κρεατινίνη, λευκωματίνη
Ίζημα ούρων!!

- **Ανοσολογικός έλεγχος**
  - ANA, ANCA, Αντιφωσφολιπιδικά ΡΠ,κρυοσφαιρίνες, C3, αντι-κιτρουλινη

4. Κλινική διάγνωση με αποκλεισμό άλλων νοσημάτων (*αιρετικό για την εποχή μας !!!*)

Ο ανοσολογικός έλεγχος επικουρικός!!!

Η διάγνωση στα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα

- ***ΚΟΙΝΕς*** **έναντι** ***ΕΙΔΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ***
- **ΚΟΙΝΕς:**

  -***Αρθρίτιδα*** *(συχνά ασυμπτωματική!!!!), φαινόμενο* ***Raynaud, ορογονίτιδα, μυοσίτιδα****,*

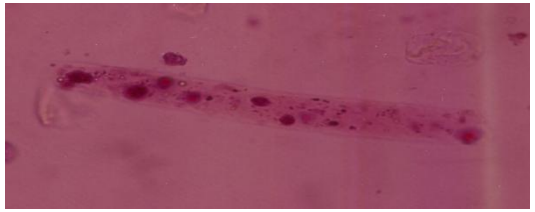
  -***Γενικά αυτοαντισώματα****:* ***θετικά ΑΝΑ, θετικός ρευματοειδής παράγοντας***
- **ΕΙΔΙΚΕΣ:**

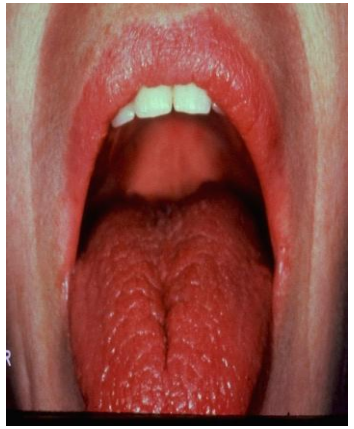
- ***Οιδαλέα χέρια****/ Σκληροδερμία, Δυσκινησία οισοφάγου,* ***Ειδικά εξανθήματα*** *(χρυσαλίδα, δισκοειδής, υποξύς δερματικός ΣΕΛ, ηλιοτρόπιο), Αρθρίτιδα Jaccoud,* ***Παρωτιδομεγαλία***
- ***Ειδικά αυτοαντισώματα****,* ***χαμηλά συμπληρώματα***

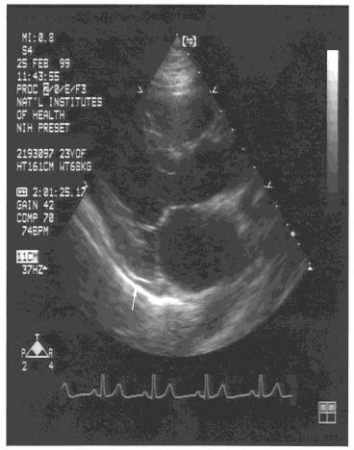
4α. Λόγω των ομοιοτήτων τους απαραίτητα τα κριτήρια ταξινόμησης για το διαχωρισμό τους. Η ευαισθησία των κριτηρίων ταξινόμησης σε πρώιμη νόσο μόνο 80%. Σύνδρομα αλληλοεπικάλυψης και μεικτές μορφές.

4$^{\beta}$. Διαβάθμιση πιθανότητος διάγνωσης : Βέβαιο-Πιθανό-Δεν μπορώ να αποκλείσω- Σιγουρα όχι

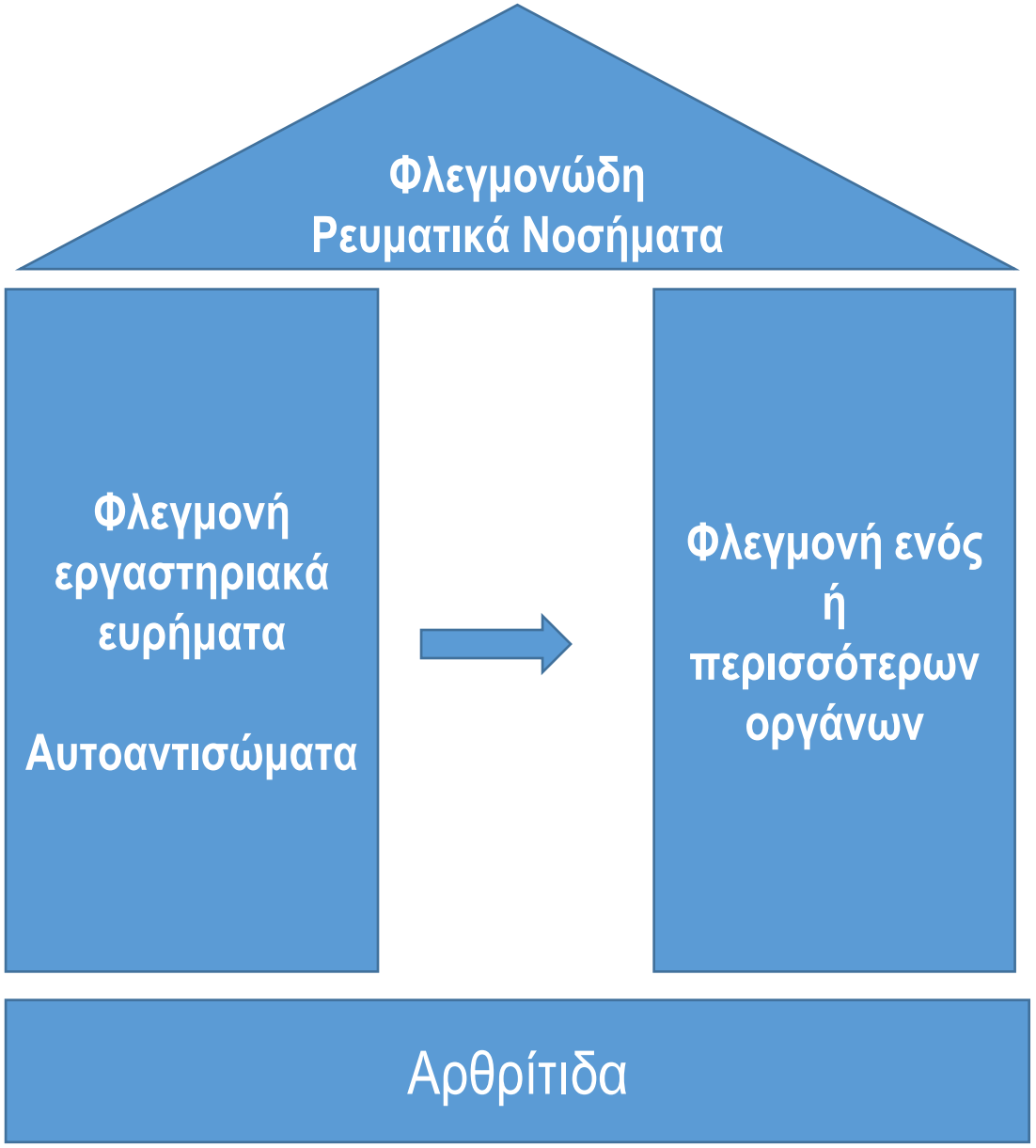
ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΔΙΑΜΕΣΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ-
ΟΡΓΑΝΟΥΜΕΝΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ –ΚΥΨ. ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ
Έλεγχος για σημεία ρευματολογικού νοσήματος
Ευρήματα υψηλής διαγνωστικής αξίας!!!!!!!







Αρθρίτιδα ο κοινός παρονομαστής



Νοσολογία : Φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα *” in a nutshell”*

I. Εργαστηριακό φλεγμονώδες συνδρομο (Άσηπτο -αποκλεισμός λοιμώξεων και κακοηθειών)

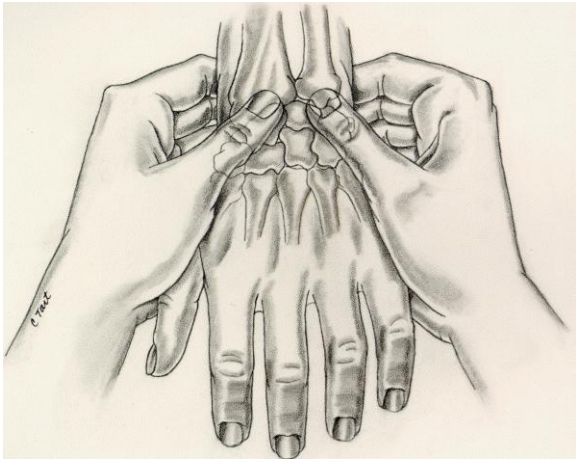
- ***ΤΚΕ, CRP, φερριτίνη***
- ***Με ή χωρίς αυτοαντισώματα***: ΡΠ/ αντι-CCP, ANA, ANCA

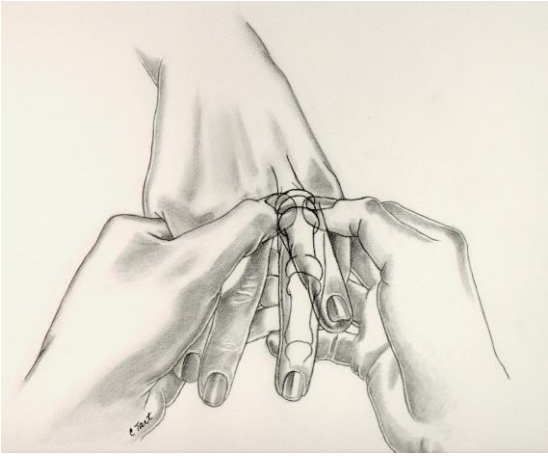
ΙΙ. Φλεγμονή ενός ή περισσοτέρων οργάνων-κοινός παρονομαστής η αρθρίτιδα

- ***Αρθρίτιδα* (συμπωματική ή ασυμπτωματική, από τα αρχικά στάδια ή με τη πάροδο του χρόνου)**
- **Άλλα όργανα** (δέρμα, νεφροί, πνεύμονες, καρδιά/αγγεία, ΚΝΣ, αίμα)

Έχει αρθρίτιδα?

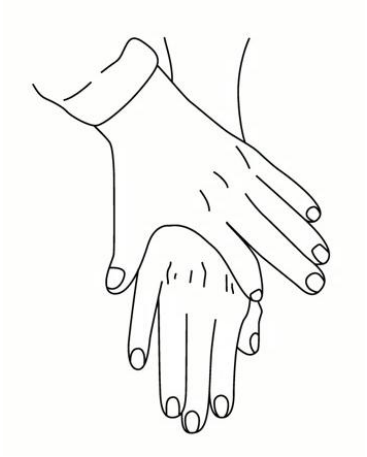
Εκτίμηση για αρθρίτιδα: θερμότητα / διόγκωση / ευαισθησία/ύδραρθρο

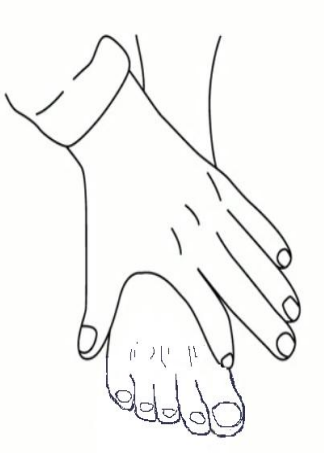




Αρθρίτιδα και διάγνωση αυτοανόσων ρευματικών νοσημάτων

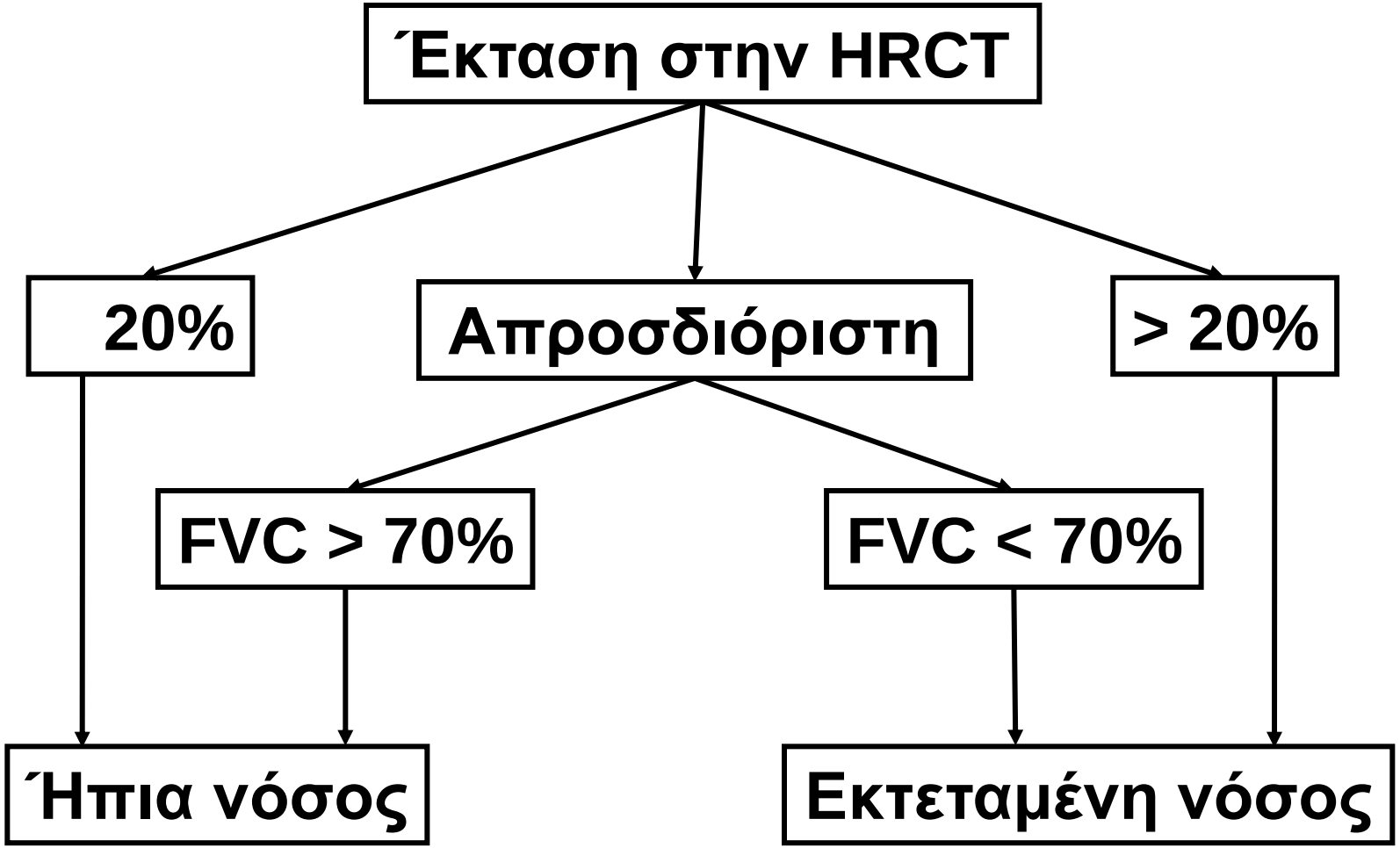
- **Κοινός παρονομαστής όλων. Δεν εμφανίζεται απαραίτητα από την αρχή της νόσου!! Επανεκτίμηση !!!!**
- **Όχι σπάνια (10-20%) ασυμπτωματική ή αβληχρή σημειολογία ή εμφάνιση !!!!**
- **Όχι σπάνια *άτυπα συμπτώματα* λχ νυγμώδη άλγη ή αιμωδίες ή παραισθησίες ή αδυναμία σύσφιξης**
- **Μερικά μυστικά…..*πίεση όχι χάδι της άρθρωσης*, *σύγκριση με άλλη άρθρωση* λχ άπω φαλλαγική**





5. Arthritis? Ask the joint! You never know until you squeeze !!!!!!

6. Χαρτογράφηση προσβολής οργάνων και σταδιοποίηση (θεραπευτική-προγνωστική χρήση) της πνευμονικής νόσου



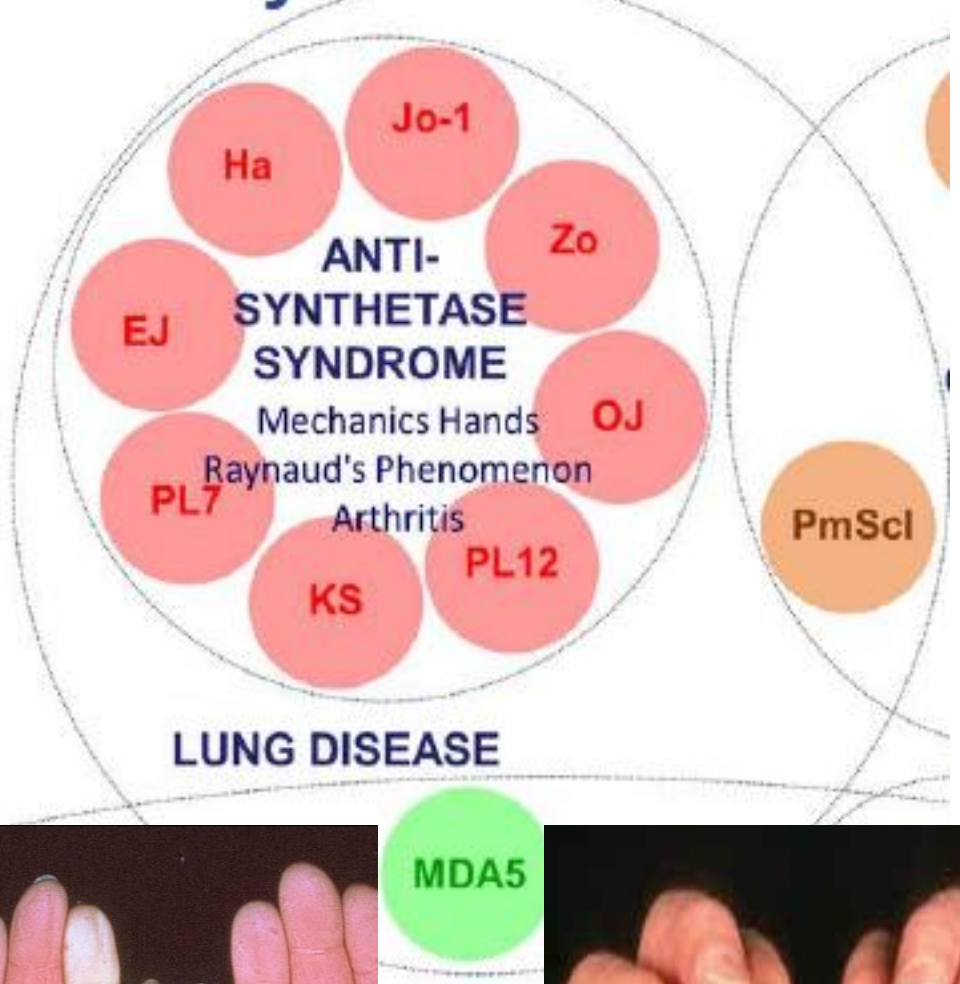
Goh NS. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1248-54

7.αΕνδοφαινότυποι του φαινοτύπου των ρευματικών νοσημάτων με σημασία για το πνεύμονα
Σύνδρομο συνθετάσης στη πολυμυοσίτιδα

Classification Criteria based on Myositis Specific Autoantibodies

- Anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL12, anti-Mi2, anti-Ku, anti-PMScl, anti-Scl70, anti-SRP
  - Inclusion Body Myositis
  - Dermatomyositis
  - Immune Mediated Necrotizing Myositis
  - Antisynthetase Syndrome

Mariampillai et al. JAMA Neurol 2018



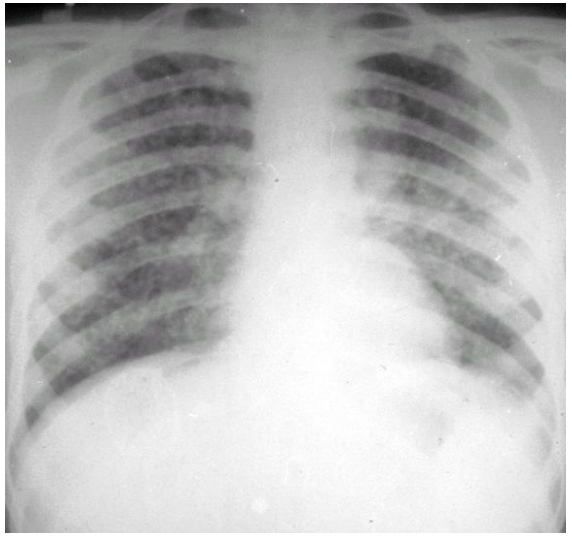
Anti-MDA5

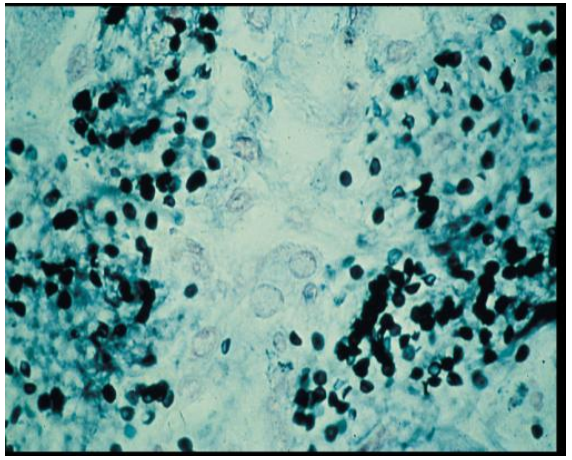
- **Amyopathic** DM
- Κεραυνοβόλος **πνευμονική νόσος**
- **Πνευμομεσοθωράκιο**
- Θνητότητα στα 5 έτη ≈50%
- Ειδικές δερματικές βλάβες
  - **Επώδυνα ούλα ή διαβρώσεις στοματικού βλεννογόνου**
  - **Δισκοειδείς βλατίδες στις παλάμες**
  - **Δερματικά έλκη**

8, Η πρωτοπαθής προσβολή των πνευμόνων στα αυτοανοσα νοσήματα συνήθως (τουλάχιστον 70%) συνοδεύεται από ενεργότητα και σε άλλα συστήματα

λχ **Πνευμονικά διηθήματα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με αυτοάνοσο νόσημα . Ενεργότητα νοσήματος ή ανεξάρτητο?**

- **Ταχεία –επιθετική διερεύνηση υποκείμενης αιτίας:**
  - Λοίμωξη ή αναζωπύρωση του υποκειμένου νοσήματος?
    -Ενεργότης απο άλλα όργανα??
  - Κοινή ή ευκαιριακή λοίμωξη?
- **Χρήση Chest CT/ βρογχοσκόπησης**
- **Κάλυψη με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά**
- Εως ότου αποκλεισθεί με βεβαιότητα η λοίμωξη **χρήση στεροειδών χωρίς άλλα ανοσοκατασταλτικά**
- ***Διεπιστημονική προσέγγιση!!! Μία ειδικότητα δεν επαρκεί!!***





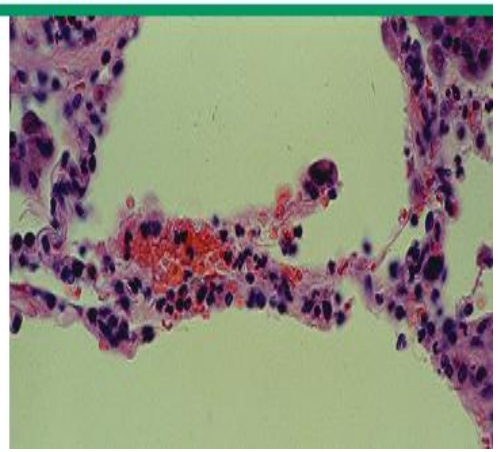
Acute pneumotitis / Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) syndrome

Abrupt onset *with cough, hemoptysis (70%) , fever, and dyspnea.* *Hard to differentiate from acute pneumonitis**

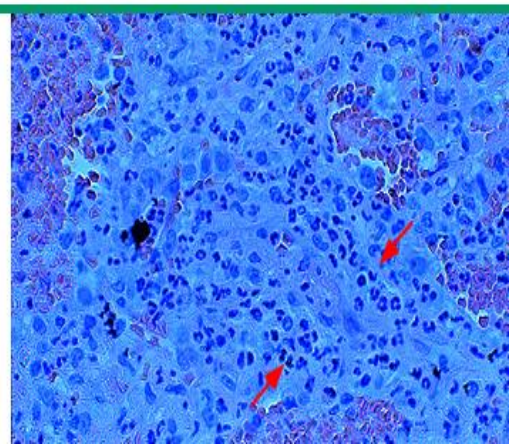
- ***Hemmorhage: One of 3 histologic patterns***

1. *Pulmonary capillaritis*
2. *Bland pulmonary hemorrhage*
3. *Diffuse alveolar damage*

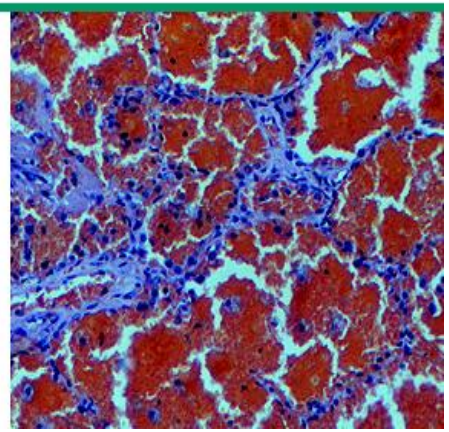
Early pulmonary capillaritis



Pulmonary capillaritis



Bland pulmonary hemorrhage



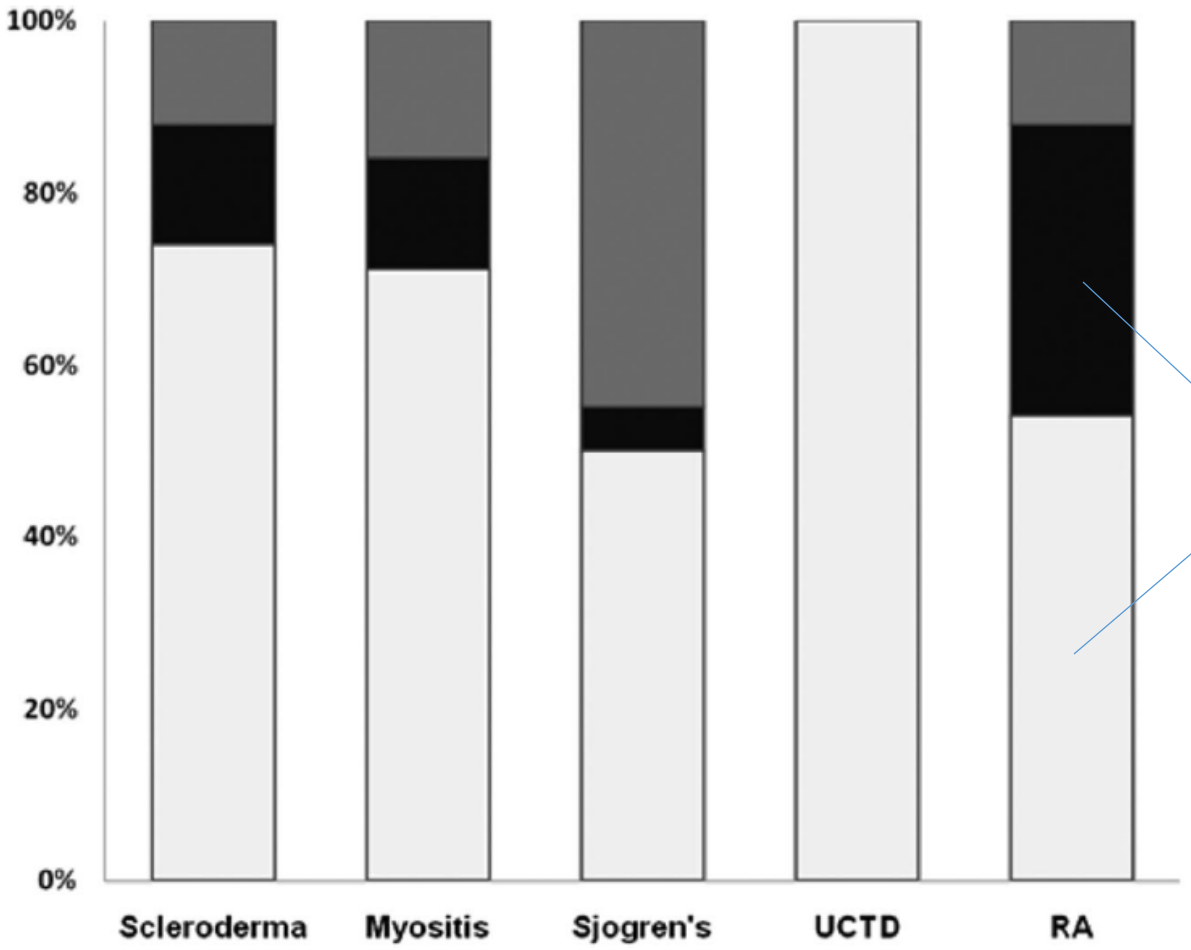
BAL, VATS

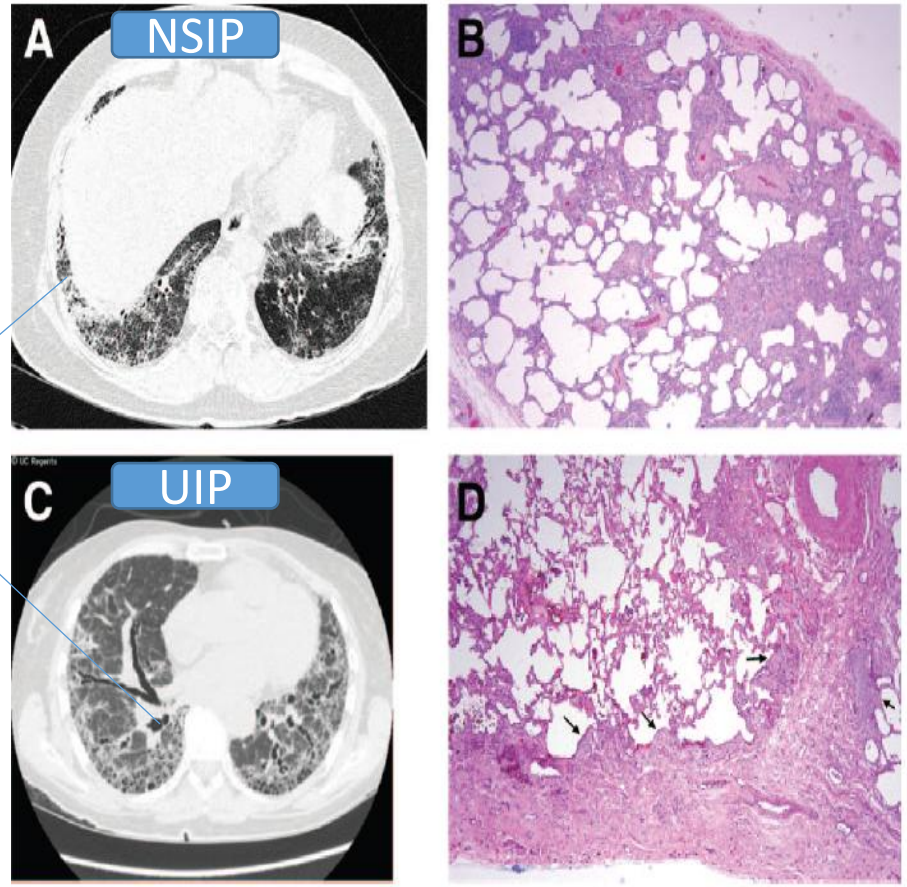
DLCO: acute lupus pneumonitis vs hemorrhage

9.. **Η διάμεση προσβολή του πνεύμονος αυξάνει τη νοσηρότητα και θνητότητα. Επιθετική θεραπεία ανάλογα με την έκταση και σοβαρότητα της προσβολής**

ΡΑ, Διάχυτη Σκληροδερμία, Μυοσίτιδα-σύνδρομο αντισυνθετάσης, ΣΕΛ, Αγγείτιδες

Πρότυπα πνευμονικής προσβολής





(CHEST 2009; 136:1397–1405)

Θνητότητα

A population-based incidence cohort of patients with RA and a matched cohort of individuals without RA.

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 62, No. 6, June 2010, pp 1583–1591
DOI 10.1002/art.27405
© 2010, American College of Rheumatology

Incidence and Mortality of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis

A Population-Based Study

Tim Bongartz, Carlotta Nannini, Yimy F. Medina-Velasquez, Sara J. Achenbach, Cynthia S. Crowson, Jay H. Ryu, Robert Vassallo, Sherine E. Gabriel, and Eric L. Matteson

- **Προσβολή του πνεύμονα: 3η συχνότερη αιτία θανάτου (10%) μετά τις λοιμώξεις (25%) και τα καρδιαγγειακά (20%).**
- **Μετά την διάγνωση συμπτωματικής διάμεσης νόσου η 5ετής επιβίωση 20-40% (RR= 3).**
- **Θεραπεία πνευμονικής προσβολής?**

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

	ΗΠΙΑ	ΜΕΤΡΙΑ	ΣΟΒΑΡΗ
FEV 1 ή DLCO <70% >HRCT <20%>		ΠΡΕΔΝΙΖΟΝΗ ≤ 0.5 mg/kg/d ΜΤΧ Ή ΛΕΦΛΟΥΝΟΜΙΔΗ ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ Ή MMF ΕΆΝ ΧΑΜΗΛΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΑΘΡΩΣΕΩΝ (DAS28 ≤ 3.2) ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ (RITUXIMAB) ΥΨΗΛΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ DAS >5.1	IV-MP + CY± RTX

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ: ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ, ΠΡΕΔΝΙΖΟΝΗ ΜΙΚΡΟΤΕΡΗ ΔΥΝΑΤΗ ΔΟΣΗ 10MG/MAX

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ ΜΕ ΔΙΑΜΕΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

FEV 1 ή DLCO <70% >HRCT <20%>

ΗΠΙΑ	ΜΕΤΡΙΑ	ΣΟΒΑΡΗ
	ΠΡΕΔΝΙΖΟΝΗ <15mg ld	
	ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ	
	MYCOPHENOLATE MOFETIL (MMF)	
		IV- MP + IV-CY

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ: ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ, ΑΝΤΙΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΗ, PPI ΓΙΑ ΓΟΠ,
ERA ή IV ILOPROSTOL ΓΙΑ ΔΑΚΤΥΛΙΚΑ ΕΛΚΗ

Ο αναδυόμενος ρόλος του MMF

Scleroderma Lung Study (SLS) I/II

- SLS I
  - Cytoxan vs. placebo
  - Η μέση απόλυτη διαφορά στην FVC ήταν **υψηλότερη κατά 2.53%** (95% CI 0.28-4.79%)
  - mRSS -5.3 (7.4) vs -1.7 (6.9)
- SLS II
  - Cytoxan vs. Mycophenolate (MMF)
  - Χωρίς σημαντική διαφορά στην FVC (**2.86%vs. 2.17%)**
  - Χωρίς σημαντική διαφορά στην mRSS
  - Σημαντικά περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από Cytoxan vs. MMF

Tashkin et al. NEJM 2006
Tashkin et al. Lancet 2016

Ongoing studies

- Anti-cytokine therapy
  - Antibody to IL-13/4
  - **Antibody to IL-6 (tocilizumab)**
  - Antibody to CTGF
  - Antibody to TGF-beta
- Anti-fibrotic therapy
  - Pirfenidone
  - Nintenatibe
  - Imatinib (Gleevec)
  - Dasatinib (Sprycel)

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

ΧΑΜΗΛΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ WHO I

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΣ WHO II- III A

ΥΨΗΛΟΣ WHO IIIB-IV

Δ.ΚΑΡΔ. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ,ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ, ΣΥΓΚΟΠΗ, WHO >I, 6MWD <440m, BNP >50mg/L, RA >18cm^2, RAP >8 mmHg, CI <2-5, SV02 <65%

ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΕΞ ΑΡΧΗΣ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ

ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS

PDE5 INHIBITORS

GUANYLATE CYCLASE STIMULATORS

IP-RECEPTOR AGONISTS

PROSTANOIDS

IV-PROSTANOIDS

Dermatomyositis-Polymyositis Treatment

First-line therapy:	Glucocorticoids	and	Methotrexate or azathioprine	and/or	IVIG
Second-line therapy:	Glucocorticoids	and	MMF, tacrolimus or ciclosporin or combination therapy of methotrexate and azathioprine	and/or	IVIG
Third-line therapy:	Glucocorticoids	and	Rituximab, cyclophosphamide, RCI or other biologic agents	and/or	IVIG

Oddis CV, Aggrawal R. Nat Rev Rheumatol 2018

Patients with myositis-associated ILD should be considered high risk

Autoantibody	Frequency in dermatomyositis (%)	Clinical association
Antisynthetase antibodies		
All antisynthetases	30–40	Antisynthetase syndrome
Anti-Jo1	15–20	
Anti-PL12	<5	
Anti-PL7	<5	
Anti-EJ	<5	
Anti-OJ	<5	
Anti-KS	<5	
Anti-Ha	<1	
Anti-Zo	<1	
Other MSAs		
Anti-Mi2	<10	Hallmark cutaneous features, milder myopathy, low risk of ILD, good response to treatment
Anti-SRP	5–10	Necrotizing myopathy
Novel myositis autoantibodies		
Anti-p155 (anti-TIF1-γ)	13–21	Malignancy
Anti-CADM140 (anti-MDA5)	50–73 (Asian cohorts; not found in Caucasian individuals)	CADM and rapidly progressive ILD
Anti-SAE	<5	Initial CADM, later myositis with systemic features, low risk of ILD
Anti-p140 (anti-NXP2)	<5	ILD and hallmark cutaneous features

CADM: Clinically amyopathic dermatomyositis; ILD: Interstitial lung disease; MSA: Myositis-specific antibody; SRP: Signal recognition particle.

Anti-PL12

Rituximab in 18/61 pts with myositis-associated ILD: 89% response rate

Bauhammer J et al, J Rheum, 2016

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕΛ

ΠΛΕΥΡΙΤΙΔΑ

ΔΙΑΜΕΣΗ Ν -ΠΝΕΥΜΟΝΙΤΙΔΑ

ΚΥΨΕΛΙΔΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ

MMF

IV-MP + IV-CY

RITUXIMAB

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ: ΜΕΤΡΙΑ-ΣΟΒΑΡΗ

IV-MP + IV-CY ‘Η MMF

ΕΙΔΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΕΩΣ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ANCA ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΟΣ

I. ΕΠΑΓΩΓΗ

ΗΠΙΑ | **ΜΕΤΡΙΑ** | **ΣΟΒΑΡΗ**

ΠΡΕΔΝΙΖΟΝΗ 1-0.5 mg/d ΣΕ 3 ΜΗΝΕΣ ≤ 10mg/d

ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ Ή ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

IV ΚΥΚΛΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗ

RITUXIMAB

II. ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ

ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ

RITUXIMAB

10. Στη πνευμονική υπέρταση του ΣΕΛ και ενεργότητα από αλλα όργανα, σκεφθείτε να προσθέστε ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Expert opinion and case series

Ρευματολογικά Φάρμακα για το Πνευμονολόγο

- **MTX**. Άνδρας 79 ετών με ΣΔ, περιφερική αθηρωματική αγγειοπαθεια με γάγγραινα δακτύλων και ρευματοειδή υπο μεθοτρεξατη **15 mg/wk**. Αγγειοχειρουργική κλινική.

  -Οδηγίες MTX **15 mg/d**, **απλασία μυελού**. **Θάνατος**

  -MTX εβδομαδιαία όχι καθημερινά!!!

- **MTX.** Άνδρας 73 ετών με ΣΔ και ΧΝΝ με επιδείνωση το τελευταίο χρόνο (τελευταία κρεατινίνη 2.1 mg/dl) και ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό μεθοτρεξάτη 15 mg/wk. **Απλασία μυελού με λευκοπενία**

  -Διακοπή MTX εάν Κρεατινίνη πλησιάζει το 2 *mg/dl*

- **MTX. Ανδρας με PA και ήπια πνευμονικη ίνωση. Διακοπή MTX?**

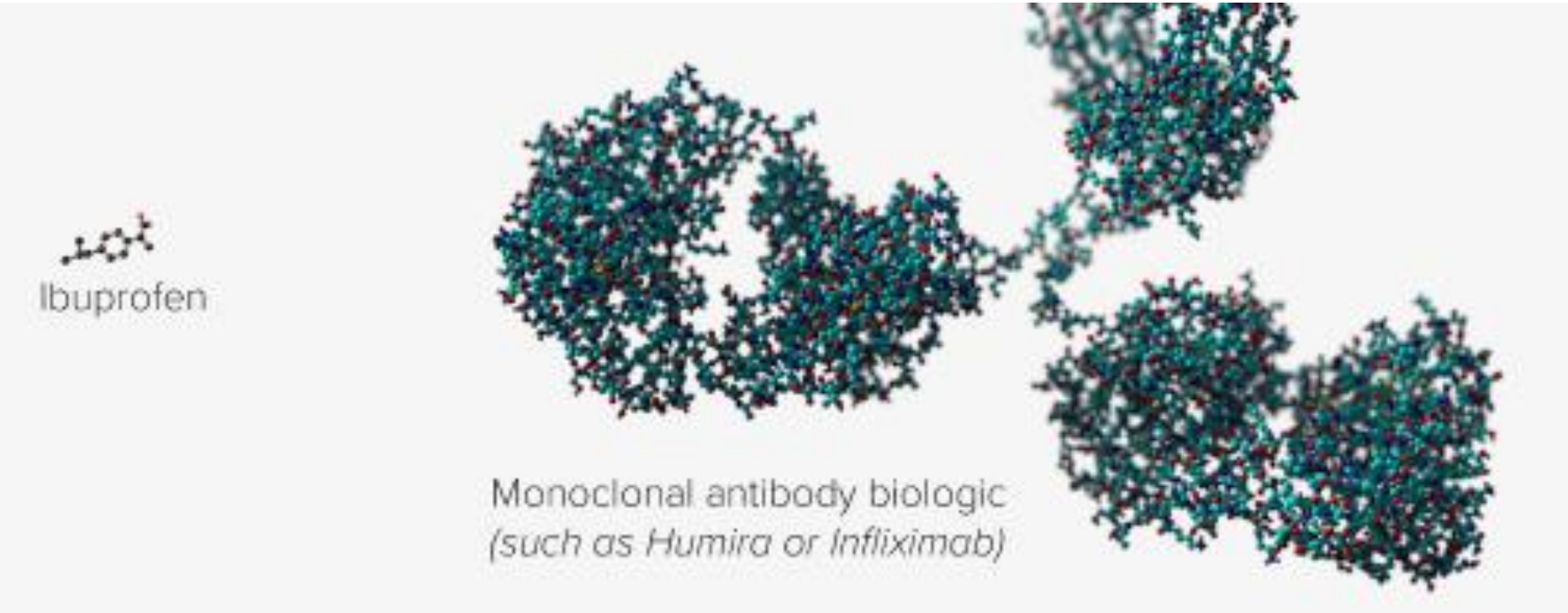
  -Σίγουρα όχι. Μόνο στην οξεία πνευμονία διακοπή!!

- **Στεροειδή**. Γυναίκα 75 ετων με μικροσκοπική αγγείτιδα υπο ***πρεζολόνη 20 mg/d χ 4 μήνες*** και ομεπραζόλη για «γαστροπροστασία».

  -Οστεοπορωτικό κάταγμα Θ12 και πνευμονία με PCP

  -Vit D και ασβέστιο. Διφωσφονικά ή αντι-RANK (denosumab)

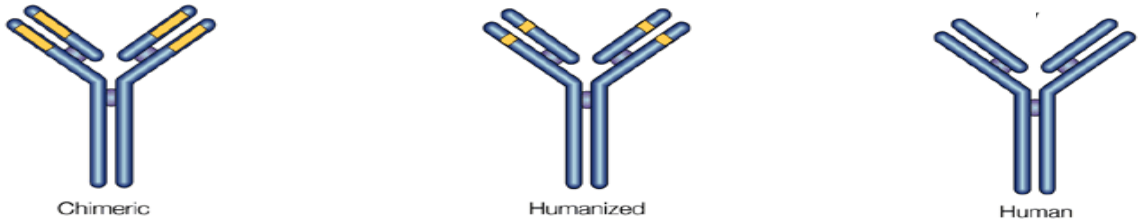
Οι βιολογικοί παράγοντες (μακρομοριακές ενώσεις που αναστέλλουν τη φλεγμονή αδρανοποιώντας εκλεκτικά κύτταρα ή μόρια της) έχουν αλλάξει δραματικά τη φυσική ιστορία των σοβαρών φλεγμονωδών νοσημάτων



Παράγονται από ζωντανά κύτταρα σε κυτταροκαλλιέργιες με τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA
Μονοκλωνικά αντισώματα ή ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες λχ IL1-Ra anakinra.
Βιο-ομοειδή όχι γενόσημα

Recombinant proteins

IL1RA-anakinra



Monoclonal antibodies (mabs)

Chimeric	***Humanized***	***Human***
(bs)-Inf-li-xi-mab	***Certo-li-zu-mab***	***Ada-li-mu-mab***
Ri-tu-xi-mab	***Toci-li-zu-mab***	***Be-li-mu-mab***
		Canaki-nu-mab
		Go-li-mu-mab
		Secuki-nu-mab
		Usteki-nu-mab

Οι βιολογικοί παράγοντες έχουν αλλάξει δραματικά τη φυσική ιστορία των φλεγμονωδών νοσημάτων

Ενδείξεις

- Σοβαρή νόσος μη ανταποκρινόμενη στην αρχική συμβατική θεραπεία (Περίπου 20-40% των ασθενών ανάλογα με τη νόσο)

Επιτυχίες

- Αύξηση επιβίωσης κατά 28%
- Λιγότερες αρθροπλαστικες και κολεκτομές μείωση τουλάχιστον 50%
- Λιγότερα εμφράγματα κατά 30%
- Καλλίτερη παραγωγικότητα, λιγότερη αναπηρία (τουλαχιστον 50%)
- Καλλίτερη ποιότητα ζωής
- Σταθερή μείωση κόστους τουλάχιστον 50% τα τελευταία χρόνια

Αστοχίες

- Δεν είναι πάντοτε αποτελεσματικοί-αδυναμία πρόβλεψης της απόκρισης πρίν τη θεραπεία
- Ύφεση στη πρώιμη χρήση-Υπολειπόμενη νόσος σε αρκετούς ασθενείς ιδίως με μακροχρόνια νόσο
- Μείωση αποτελεσματικότητας με τη πάροδο του χρόνου
- Αύξηση κινδύνου λοιμώξεων χ1.5-2 για σοβαρές βακτηριδιακές λοιμώξεις

? Λοιμώξεις οι κυριότερη παρενέργεια: Βασικά δεδομένα

- Increase (X 1,5-2) in serious bacterial infections
  - RA (x2): csDMARDs=2/100 pt-yrs vs. bDMARDs=3-5/100 pt-yrs

- Increased risk for TB reactivation (x3-5, mainly anti-TNFs, without screening)
  - Screening with TST/IGRAs/CXR: If (+) → Prophylaxis with INH (TB rate: ~1:1000)

- Risk for HBV reactivation (HBsAg+)
  - Screening with HBsAg/anti-HBc/anti-HBs: HBsAg+ → Anti-viral prophylaxis
    HBsAg-/anti-HBc+ → Close monitoring (RTX)

- Rare opportunistic infections (PCP, Candida, fungal….), 0.1-0.3/100 pt-yrs
  - ANCA-vasculitides on RTX: Prophylaxis for PCP with TMP/SMX

- Herpes zoster reactivation
  - > 50 yrs: HZ vaccination before starting biologics *(awaiting the recombinant zoster vaccine-RZV)*

D VASSILOPOULOS

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Αντιδράσεις στις εγχύσεις τοπικές ή συστηματικές

- Αυξημένος κίνδυνος για λοίμωξη στα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα λόγω της φλεγμονής που επιτείνεται από τη λήψη των φαρμάκων ιδίως των στεροειδών!!!
- Λοιμώξεις ιδίως σε εύθραυστους ηλικιωμένους, συγχορήγηση στεροειδών, συνοσηρότητες

  -Νέες (Βακτηριακές, ιογενείς, μυκητιασικές, ευκαιριακές

  - Αναζωπύρωση: ΤΒ, ηπατίτιδα Β, έρπητας ζωστήρας

- Επαγωγή αυτοαντισωμάτων και ανοσολογικών νόσων –σπάνιες!!!!!

  -ψωρίαση, ΣΕΛ, ραγοειδίτιδα, απομυελίνωση

- Όχι μετρήσιμη αύξηση των κακοηθειών!!!!! (2018)

Αντενδείξεις χορήγησης, προσωρινή και οριστική διακοπή

Γενικές αντενδείξεις χορήγησης

- Ενεργός λοίμωξη
- Νεοπλασία συμπαγών οργάνων,

Προσωρινή Διακοπή

- Ενεργός λοίμωξη, προγραμματισμένες επεμβάσεις με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, υποψία για TB
- Επανέναρξη: μετα την αποθεραπεία
  - σκέψη για προφυλακτική θεραπεία εάν λοίμωξη με PCP, HSV

Οριστική διακοπή- Αλλαγή σε άλλη θεραπεία

-Υποτροπιάζουσες σοβαρές λοιμώξεις, κακοήθεια, απομυελινωτική νόσος

Εμβολιασμοί: Επιβάλλονται, πριν την έναρξη ει δυνατόν

-***Νεκρά στελέχη***: χωρίς πρόβλημα, το rituximab όμως μπορεί να μειώσει τον τίτλο των αντισωμάτων

-***Ζώντες:*** Αντένδειξη κατά τη θεραπεία.

Εμβολιασμός τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη της βιολογικής θεραπείας

Σε αντίθεση με τα στεροειδή δυνατή η άμεση διακοπή τους

Κύρια σημεία

- **Δεν υπάρχουν διαγνωστικά κριτήρια στα ρευματικά νοσήματα- σημεία και ευρήματα κλειδιά**
- **Επικουρικός ο ρόλος του εργαστηρίου: Αυτοαντισωματα χωρίς νόσο και νόσος χωρίς αυτοαντισώματα**
- **Η αρθρίτιδα δεν είναι πάντα συμπωματική. Πρόσκληση ρευματολόγου ανεξάρτητα από συμπτώματα ή εργαστηριακά ευρήματα όπως αυξημενη ΤΚΕ ή αναιμια χρόνιας φλεγμονής**
- **Ενεργότητα έναντι χρονιότητας/μη αναστρέψιμης βλάβης, έκταση, βαρύτητα, ύφεση, διαστρωμάτωση**
- **Χαμηλότερη δυνατή δόση στεροειδων- έξυπνη χρήση στεροειδων λχ ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης**
- **Πρώιμη διάγνωση και παρέμβαση για καλλίτερα αποτελέσματα**

  -ιδίως στη σκληροδερμία/ΠΟΥ νέοι αλγόριθμοι DETECT για Cardiac US/ Right Heart Catherization

ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- **Η προσβολή του πνεύμονα είναι σημαντική αιτία νοσηρότητος στα αυτοάνοσα νοσήματα**
- **Η πνευμονική προβολή *συνήθως* ακολουθεί χρονικά εκδηλώσεις από άλλα όργανα**
- **Οξέα πνευμονικά συμβάματα συνήθως συνυπάρχουν με άλλα στοιχεία ενεργότητος της νόσου**
- ***Διάγνωση εξ αποκλεισμού*- σημασία της διαγνωστικής διερεύνησης για αίτια που δεν σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο (ιδίως λοιμώξεις και κακοήθειες)**
- **Σημασία επιθετικής διερεύνησης-BAL και βιοψία πνεύμονος**
- **Η θεραπεία είναι εμπειρική**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ
ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ 1835

45ο
ΕΤΗΣΙΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

15-18 ΜΑΪΟΥ 2019

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ DIVANI CARAVEL ΑΘΗΝΑ

Πληροφορίες: **ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ,** Μαιάνδρου 23, 115 28 Αθήνα
τηλ.: **210 7211845, 210 7243161** fax: **210 7215082** | email: **iea@mednet.gr, mednet@mednet.gr**
www.mednet.gr | **Ιατρική Εταιρεία Αθηνών-Athens Medical Society**