

Ασθενής με Σκληρόδερμα Και Πνευμονική Ίνωση Διαχυτική Ικανότητα του Πνεύμονα & Αξιολόγηση στην HRCT

Ειρήνη Βασαρμίδα, MD, MSc, PhD

Pulmonologist, Assistant Consultant¹

Χρήστος Σκιαδάς, MD

Consultant Radiologist²

1.Department of Respiratory Medicine and Laboratory of Molecular & Cellular Pneumology

2.Department of Medical Imaging

15^ο
Πανελλήνιο
Συνέδριο
ΕΠΕΜΥ
Με διαδικτυακή παρακολούθηση

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΚΚΕΛΑΣΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ
www.epemy.gr

28 Σεπτεμβρίου - 1 Οκτωβρίου 2023
Aquila Atlantis Hotel,
Ηράκλειο Κρήτης

Ηράκλειο, 29/09/2023

Ασθενής με Σκληρόδερμα Και Πνευμονική Ίνωση

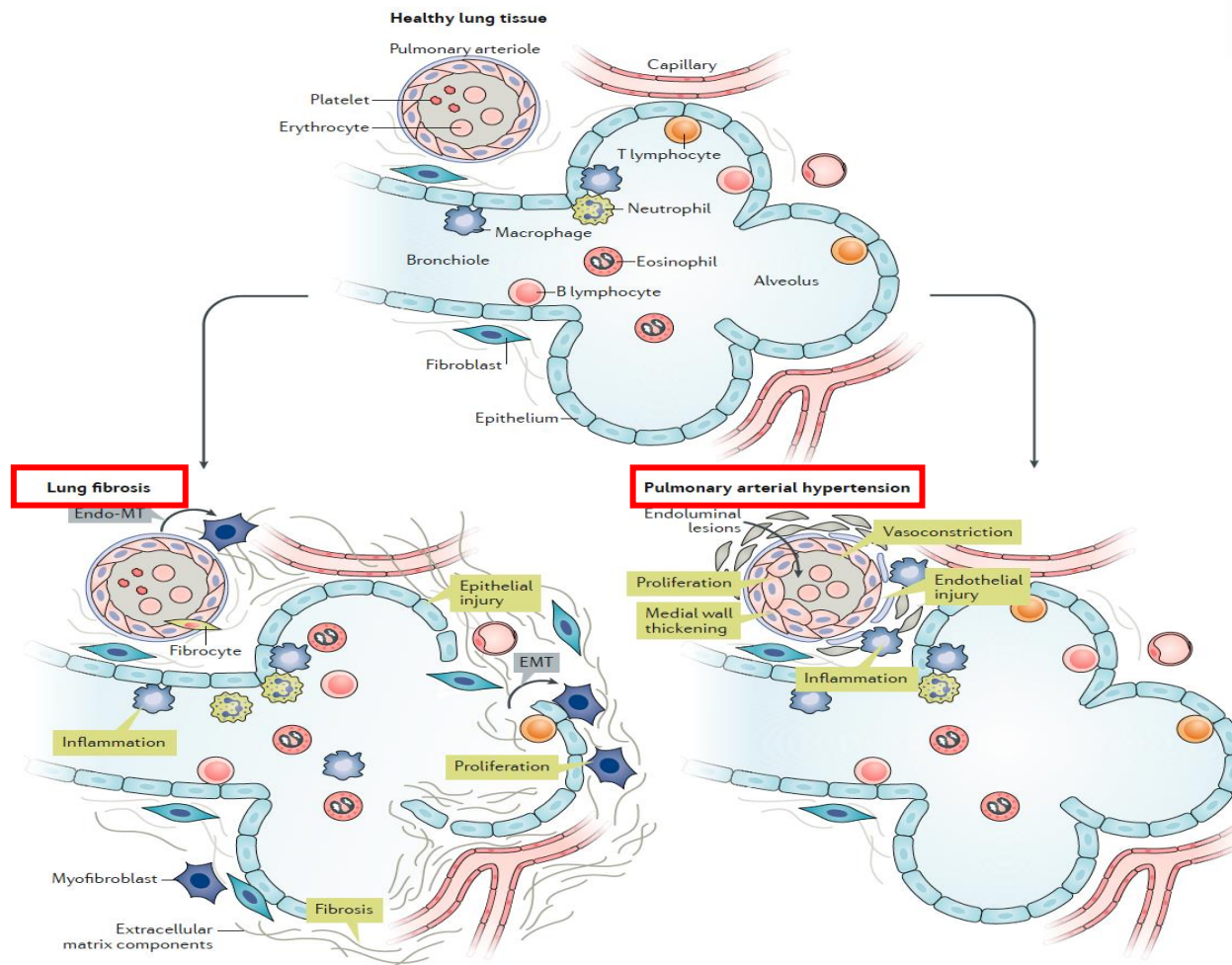
- Διαχυτική Ικανότητα Του Πνεύμονα
- Αξιολόγηση Ινωτικών Στοιχείων Στην Αξονική Θώρακος
- Παρουσίαση Περιστατικού

Πνευμονική Συμμετοχή στο Σκληρόδερμα

ERS MONOGRAPH | PULMONARY MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC DISEASES

Table 1. Broad pathogenic considerations in SSc-associated ILD with regard to susceptibility, disease initiation and ongoing disease progression

Aspect of pathogenesis	Key pathways
Susceptibility	Genetic predilection: Linkage to CTGF and IL-6 Genome-wide studies Autoantibody status: Antitopoisomerase antibodies Antiribonucleoprotein antibodies
Initiation of disease	Epithelial injury: Infection Chemical injury (micro-aspiration) Environmental triggers Inflammatory cell infiltration: Response to epithelial injury Autoimmune phenomena
Ongoing disease progression	Profibrotic pathways: Ongoing epithelial injury Activation of resident fibroblasts Recruitment of circulating progenitor cells Ongoing antigenic stimulation with macrophage activation



Factors associated with the presence of SSc-ILD

Table 2. Phenotypic associations with the most prevalent autoantibody profiles in SSc

Autoantibody subgroup	Pattern of systemic disease	Pattern of thoracic involvement
Anti-Scl70 (antitopoisomerase)	Diffuse cutaneous disease	High prevalence of progressive lung fibrosis
	Limited cutaneous disease	High prevalence of PH Low prevalence of progressive lung fibrosis
Anti-RNP	Increased prevalence of renal crisis	High prevalence of progressive lung fibrosis

TABLE 1 Clinical and biological factors associated with the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis

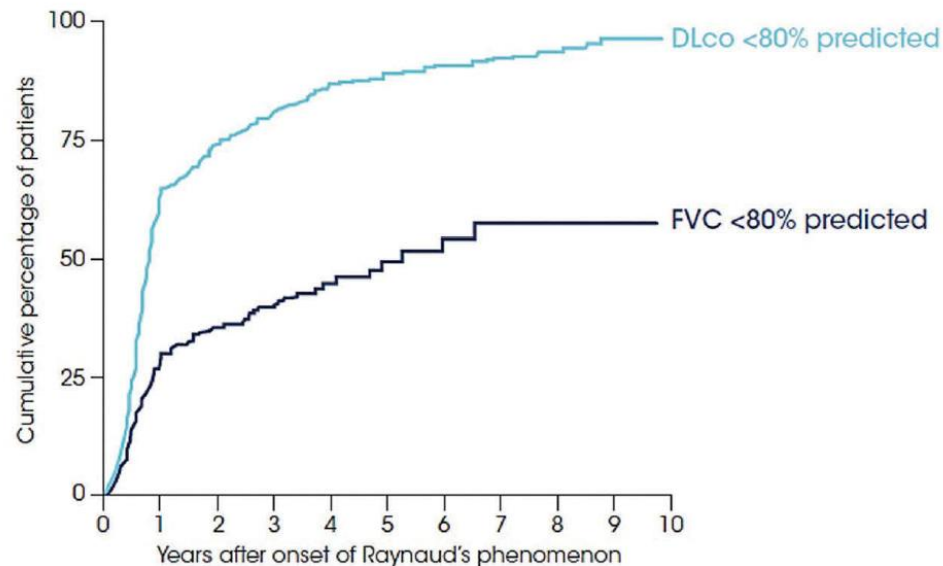
	Predictive factor	First author, year [ref.]
Disease status	Diffuse cutaneous sclerosis	WALKER, 2007 [30]
Biomarkers	Anti-topoisomerase I positivity	WALKER, 2007 [30]
Demographic	Male	PEOPLES, 2016 [31]
	Afro-Caribbean ethnicity	HUSSEIN, 2014 [32]
Pulmonary function tests	Lower FVC	AL-SHEIKH, 2019 [33]
	Lower D_{LCO}	NIHTYANOVA, 2014 [34] PEOPLES, 2016 [31]

FVC: forced vital capacity; D_{LCO} : diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide.

Pulmonary involvement in SSc (SSc-ILD, PH or a combination of them) is the most frequent cause of death in SSc !

ILD occurs early in the course of SSc

especially in the first 3–4 years



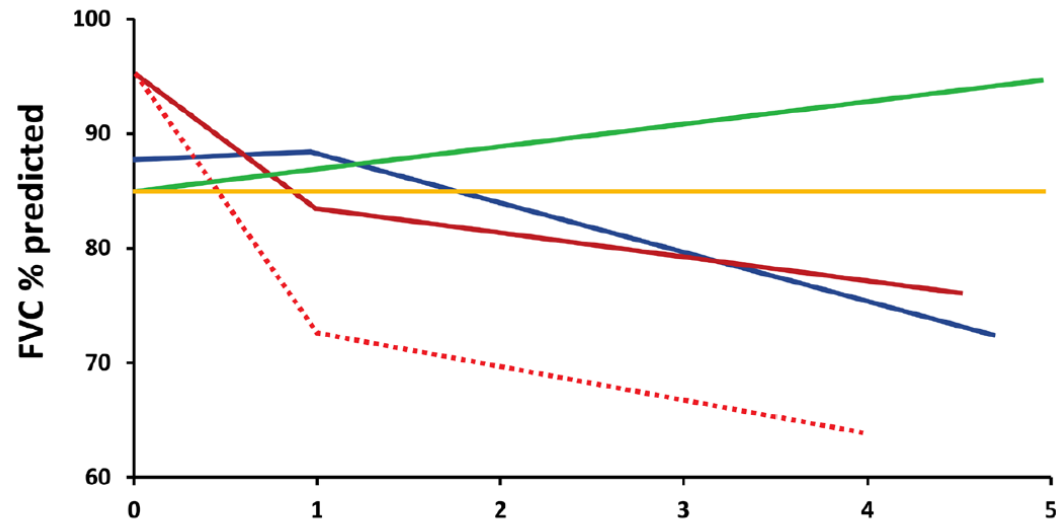
Cohort of 695 patients with diffuse cutaneous or limited cutaneous SSc.

SSc-ILD accounts for 35% of deaths directly ascribable to SSc

TABLE 2 Clinical and biological factors associated with progression of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (ILD)[#]

	Predictive factor	First author, year [ref.]
Disease status Biomarkers	Diffuse cutaneous sclerosis	NIHTYANOVA, 2014 [34]
	IL-6	DE LAURETIS, 2013 [22]
	CRP	LIU, 2013 [75]
	CCL2	ROSS, 2018 [76]
	CCL18	WU, 2017 [97]
	CXCL4	TIEV, 2011 [71]
	KL-6	SCHUPP, 2014 [73]
	SP-D	ELHAI, 2019 [72]
	Anti-topoisomerase I	VAN BON, 2014 [98]
	Anti-CXCR3	KUWANA, 2016 [78]
	Anti-CXCR4	SALAZAR, 2018 [79]
		YAMAKAWA, 2017 [77]
		ASSASSI, 2010 [69]
Demographic	African American ethnicity	NIHTYANOVA, 2014 [34]
	Advanced age	WEIGOLD, 2018 [70]
		VOLKMANN, 2019 [80]
Pulmonary function tests	Low baseline FVC	VOLKMANN, 2016 [99]
	Low baseline D_{LCO}	ASSASSI, 2010 [69]
		NIHTYANOVA, 2014 [34]
		WEIGOLD, 2018 [70]
		VOLKMANN, 2019 [80]
		VOLKMANN, 2016 [99]
		ASSASSI, 2010 [69]
Imaging	Extent of ILD on HRCT	AL SHEIKH 2019 [33]
		AHMED, 2014 [67]
		STEEN, 1994 [100]
		MORGAN, 2003 [101]
		PLASTIRAS, 2006 [102]
		NIHTYANOVA, 2014 [34]
		AHMED, 2014 [67]
		GOH, 2008 [41]
		KHANNA, 2011 [64]
		MOORE, 2013 [65]
	ARIANI, 2017 [103]	

Patterns of disease course in SSc-ILD



— FVC improved overall ≥5% (n=129)

— FVC stable overall (no decline/improvement ≥5%) (n=209)

Patients with overall significant or major decline

— Overall progression with no FVC decline at 12 months, and both periods of stability/improvement and periods of decline (n=67)

— Overall progression with FVC decline at 12 months, and both periods of stability/improvement and periods of decline (n=41)

..... Overall rapid progression with no periods of stability/improvement (n=16)

- Progressive ILD during the initial 12±3-month period was **27%**
- In each **12-month** period over the mean 5-year follow-up → **23% to 27%** of patients experienced progression

RESEARCH

Open Access



Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease

Franck F. Rahaghi^{1*}, Vivien M. Hsu², Robert J. Kaner³, Maureen D. Mayes⁴, Ivan O. Rosas⁵, Rajan Sagar⁶, Virginia D. Steen⁷, Mary E. Streck⁸, Elana J. Bernstein⁹, Nitin Bhatt¹⁰, Flavia V. Castelino¹¹, Lorinda Chung¹², Robyn T. Domsic¹³, Kevin R. Flaherty¹⁴, Nishant Gupta¹⁵, Bashar Kahaleh¹⁶, Fernando J. Martinez³, Lee E. Morrow¹⁷, Teng Moua¹⁸, Nina Patel^{9,19}, Oksana A. Shlobin²⁰, Brian D. Southern²¹, Elizabeth R. Volkmann⁶ and Dinesh Khanna^{14*}

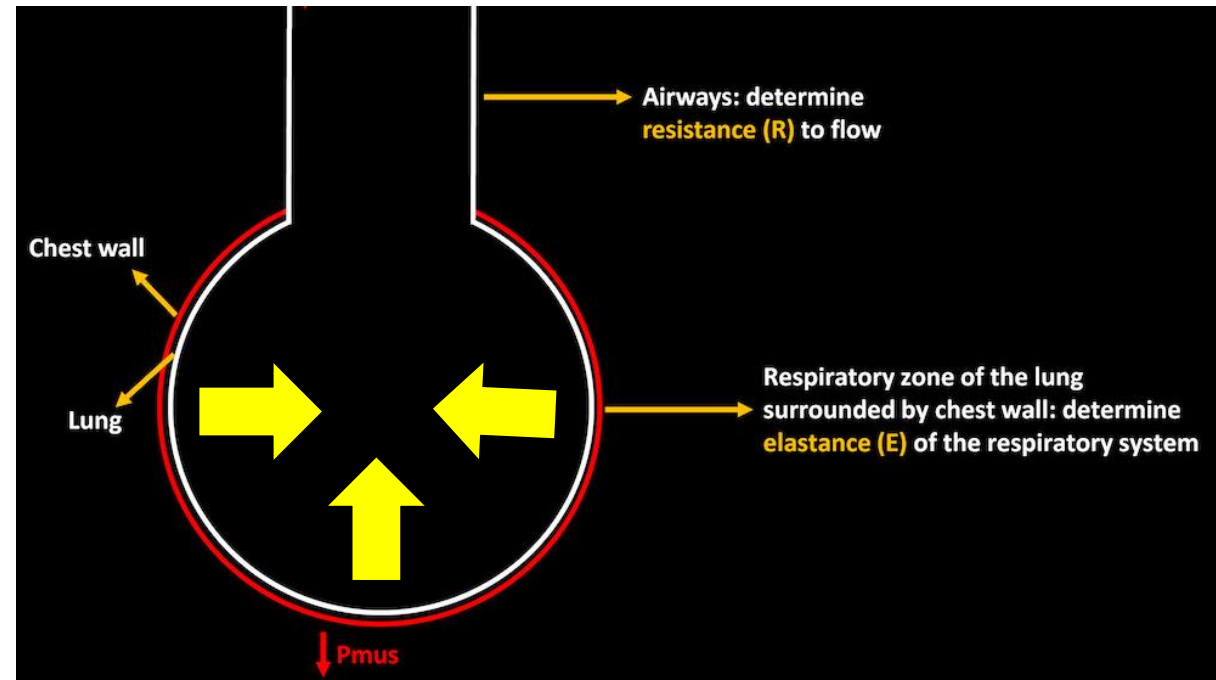
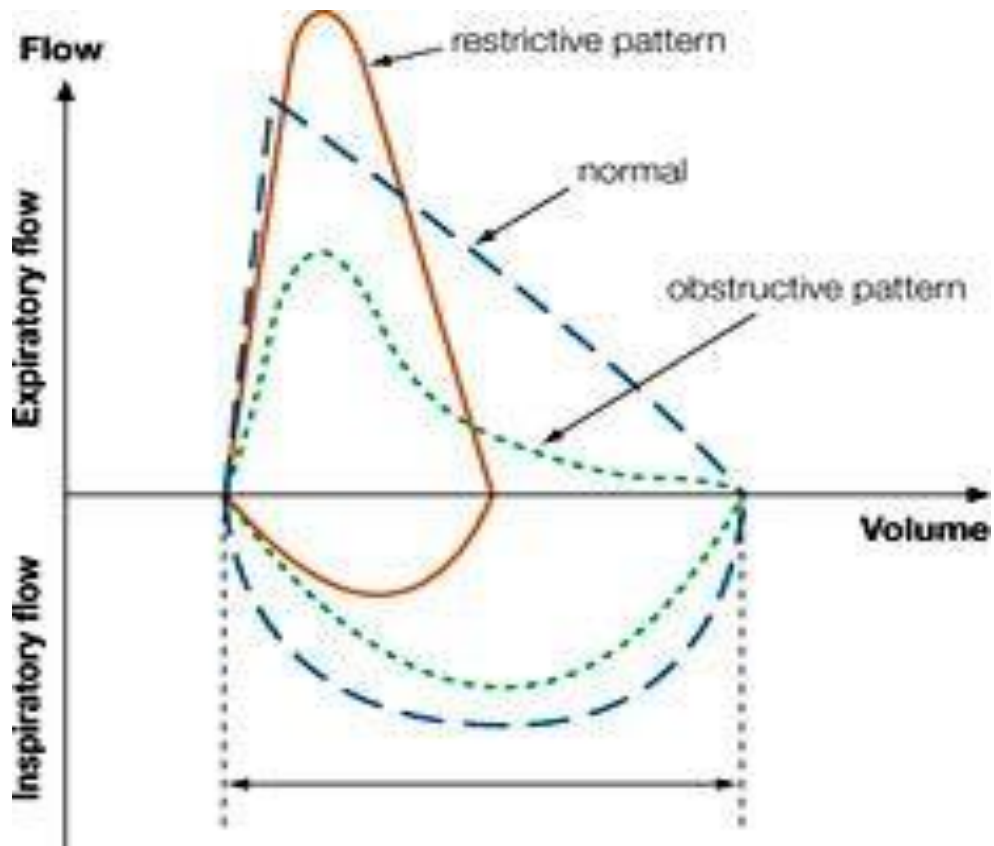
Screen all systemic sclerosis patients

- Chest auscultation for crackles
- PFTs including spirometry with DL_{CO}
- HRCT chest scans
- Enquire about respiratory symptoms
- Routinely screen for PH and when shortness of breath is not explained by progression of ILD

Follow-up and defining success

- Follow up with: changes in PFTs (FVC or DL_{CO}) and symptoms over time, features on HRCT and changes in HRCT over time, status of exertional hypoxia
- Success defined as stabilization or improvement of FVC, DL_{CO}, HRCT chest scans, 6MWD, symptoms, and/or O₂ saturation with exercise
- Consider tapering/weaning therapy after stability of disease for >2 years

Περιοριστικό Πρότυπο Σπυρομέτρησης

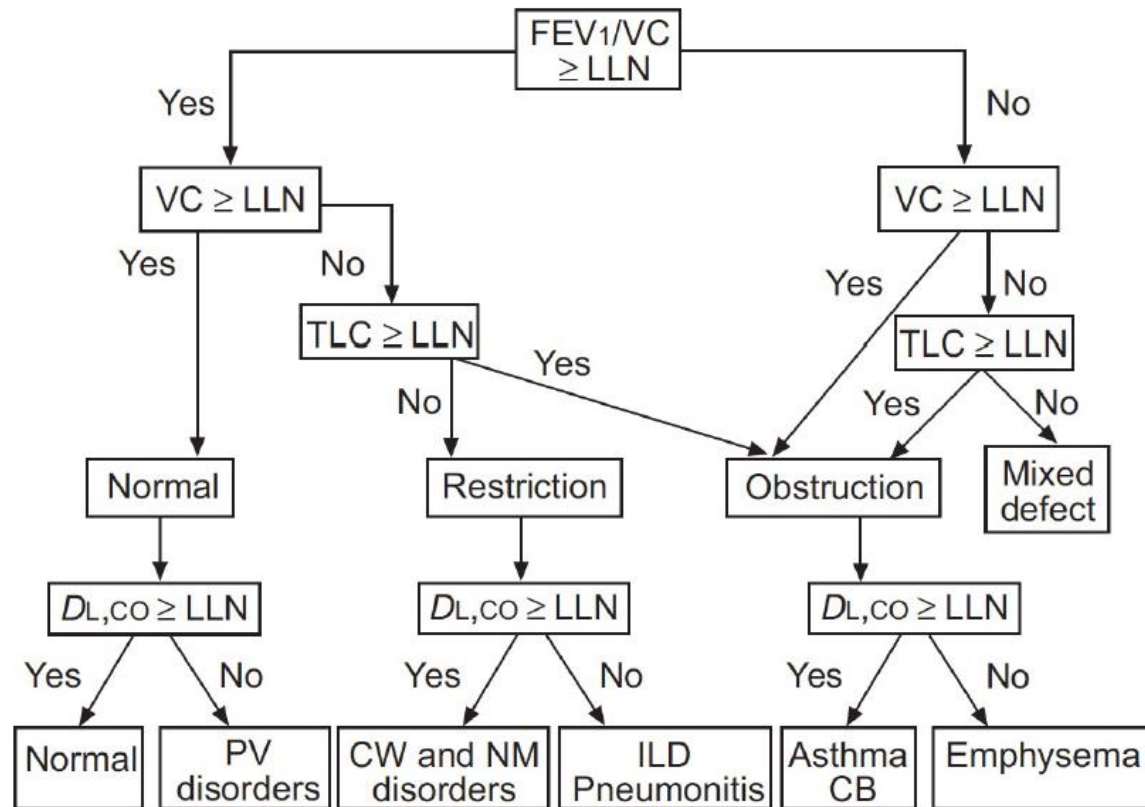




SERIES “ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING”

Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi
 Number 5 in this Series

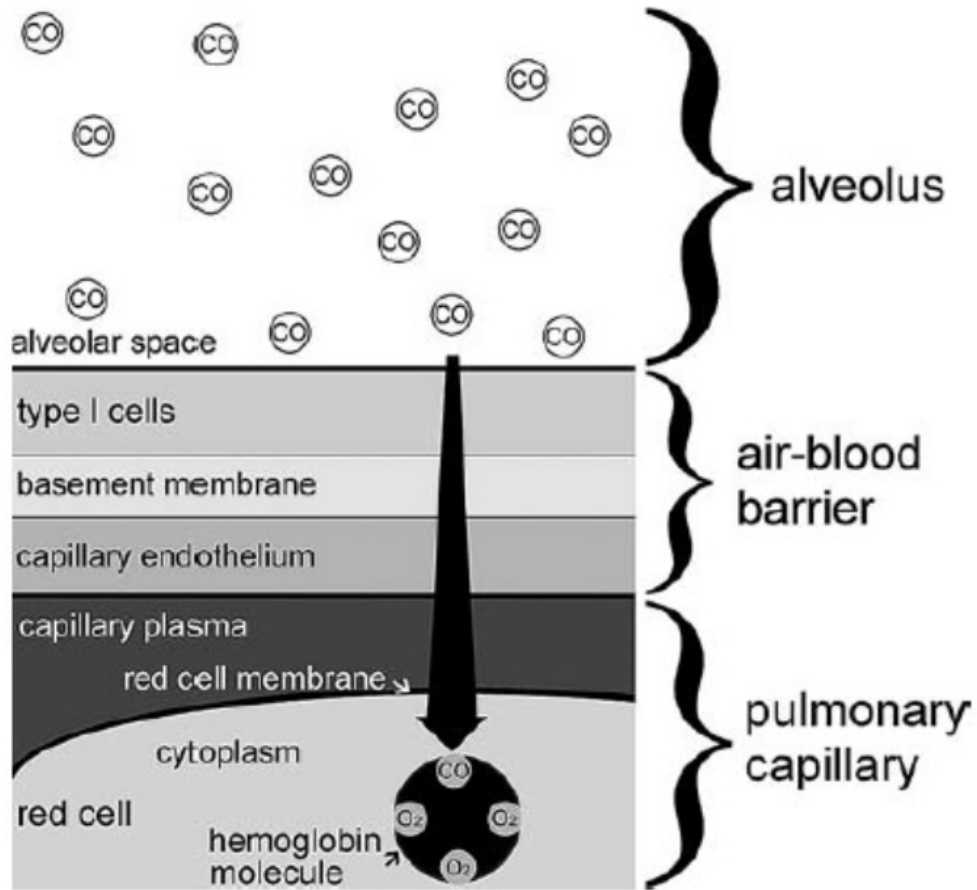
Interpretative strategies for lung function tests



This flow chart is not suitable for assessing the severity of upper airway obstruction.

PV: pulmonary vascular; CW: chest wall; NM: neuromuscular; CB: chronic bronchitis.

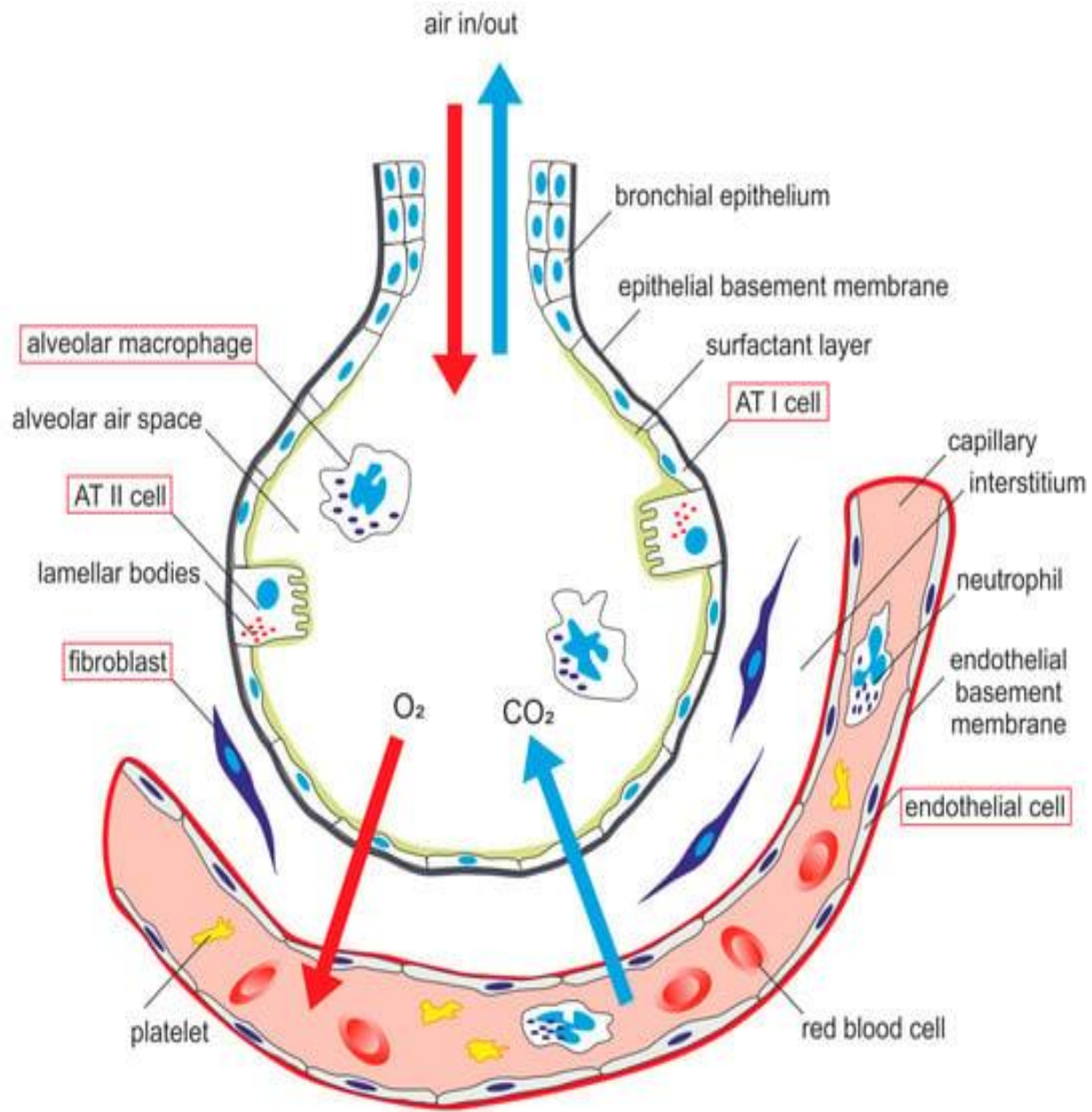
Διάχυση - Μετακίνηση Αερίων



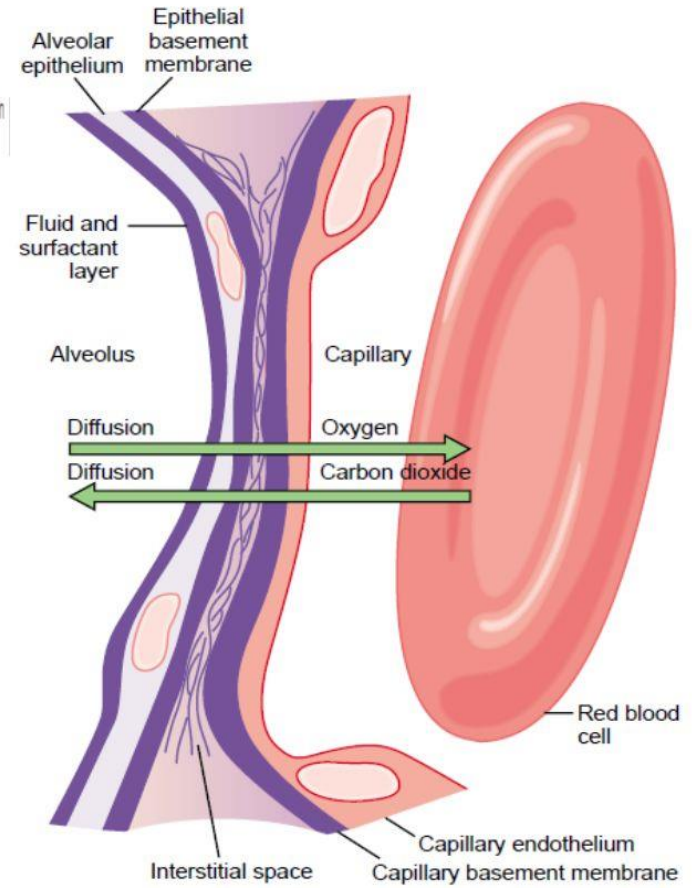
- Η μετακίνηση τόσο του O₂ όσο και του CO₂ πραγματοποιείται με **απλή διάχυση** από μία περιοχή **υψηλής** συγκέντρωσης προς μία περιοχή χαμηλής συγκέντρωσης.

- Δίοδος του O₂ δια της τριχοειδικής μεμβράνης: 0.05 δευτερόλεπτα
- Ένωση με αιμοσφαιρίνη: 0.20 δευτερόλεπτα

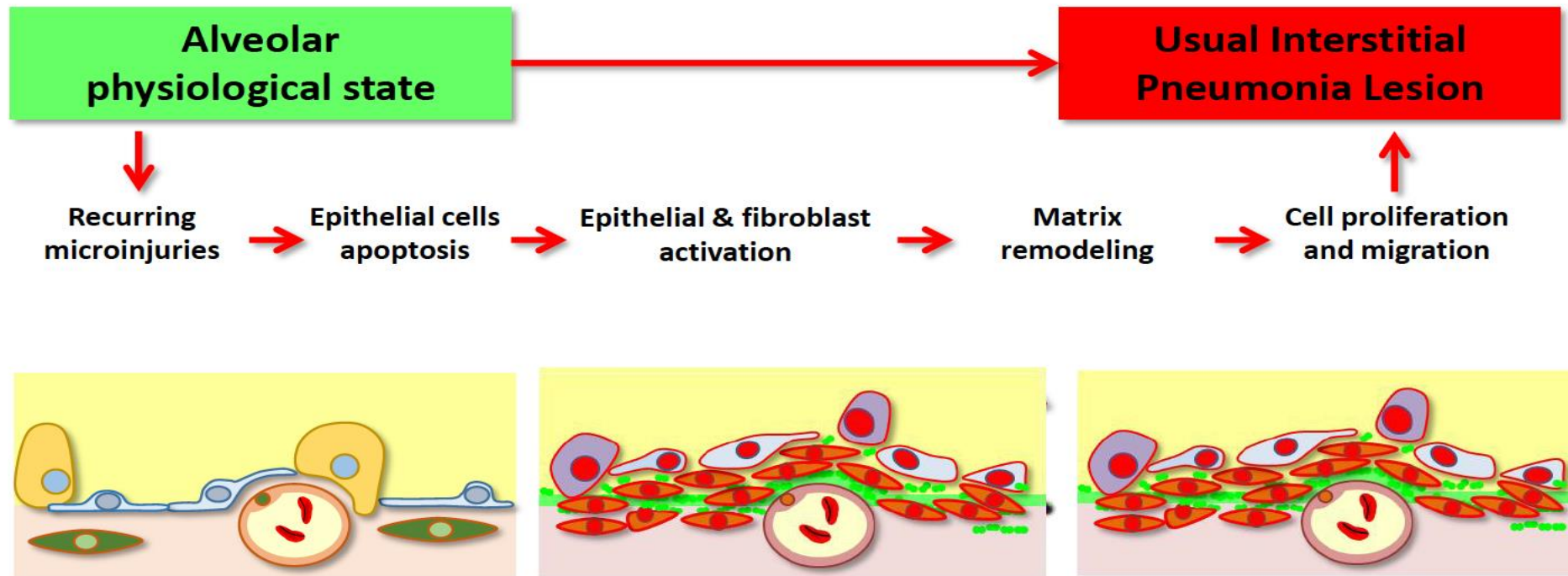
↓
0.25 δευτερόλεπτα



Ultrastructure of the alveolar respiratory membrane, shown in cross section.



Pathogenesis of Interstitial Lung Diseases



Pneumocyte type I



Pneumocyte type II



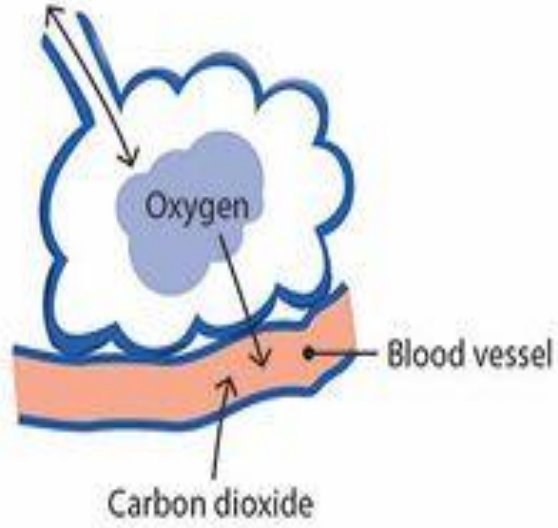
Endothelial cell



Fibroblast

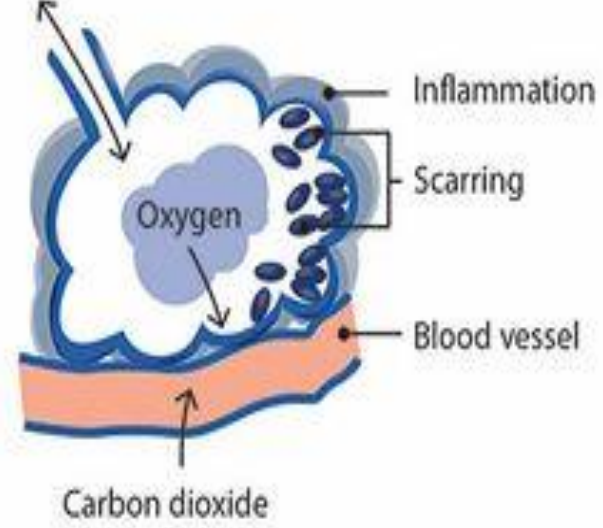
Normal air sac

Air to and from mouth/nose

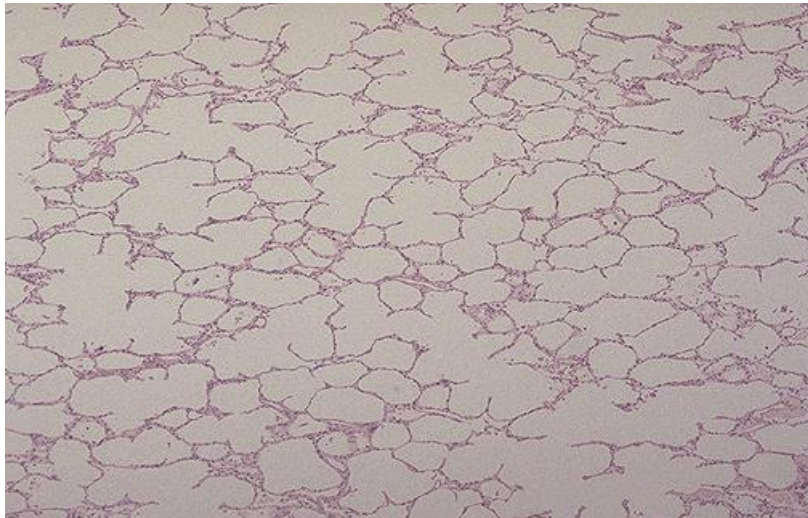


Air sac damaged by IPF

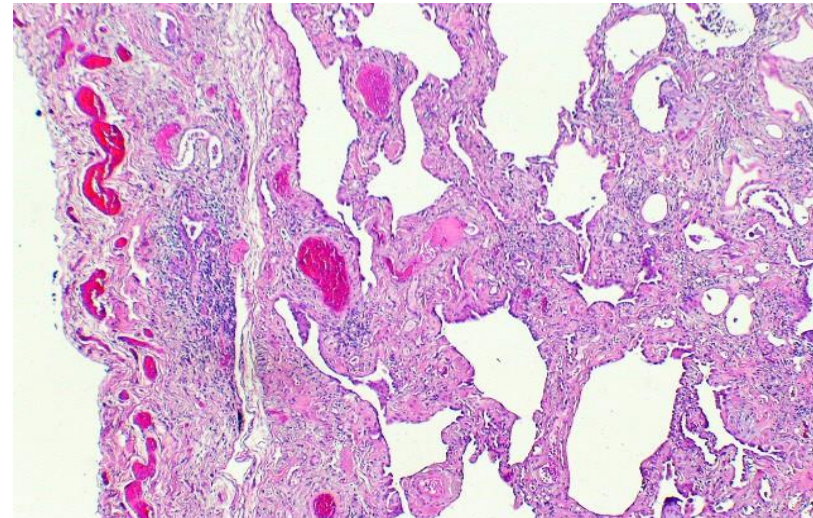
Air to and from mouth/nose



Normal lung



Fibrotic lung



Διάχυση αερίων – Νόμος του Fick

Νόμος του Fick:

$$V = \left[k \frac{A * s}{a * \sqrt{MW}} \right] (P_1 - P_2)$$

όπου:

V: ροή του αερίου,

k: σταθερά αναλογίας,

A: επιφάνεια μεμβράνης,

s: διαλυτότητα αερίου στο νερό,

a: πάχος μεμβράνης,

MW: μοριακό βάρος αερίου,

$P_1 - P_2$: διαφορά μερικής πίεσης εκατέρωθεν της μεμβράνης.

Νόμος του Fick (απλοποιημένη μορφή):

$$V = D_L * (P_1 - P_2)$$

όπου:

V: ροή του αερίου,

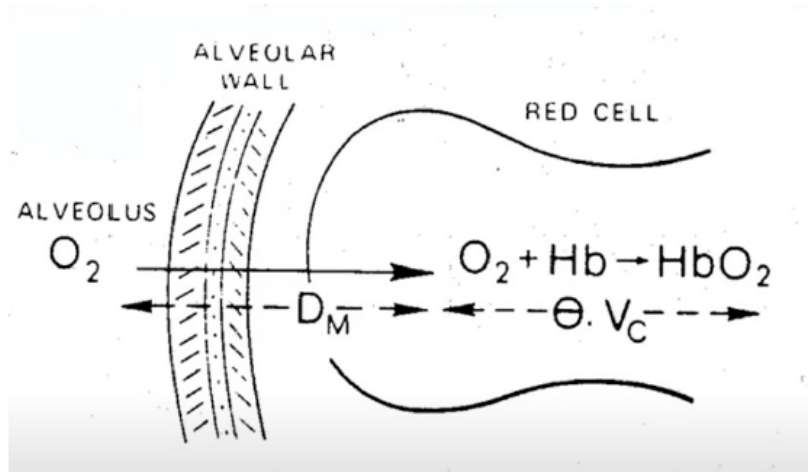
D_L ικανότητα διάχυσης

$P_1 - P_2$: διαφορά μερικής πίεσης εκατέρωθεν της μεμβράνης

Διάχυση αερίων

Depends on 2 transfer properties:

- 1) membrane conductivity (D_M), which reflects the diffusion properties of the alveolar capillary membrane
- 2) binding of oxygen/carbon monoxide and Hb
↳ Oxygen/carbon monoxide-Hb chemical reaction rate (θ) X volume of alveolar capillary blood (V_C)



«Αντίσταση Μεμβράνης στη Διάχυση»

$$1/D_L = 1/D_M + 1/\theta V_C$$

Μέτρηση διάχυσης

- Στην Ευρώπη χρησιμοποιείται κυρίως ο όρος παράγων διάχυσης (**transfer factor**), ενώ στην Αμερική χρησιμοποιείται ο όρος διαχυτική ικανότητα (**diffusing capacity**).
- Εκφράζει τη συνολική διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα.
- **Μονοξείδιο του άνθρακα** → αντανakλά απόλυτα τη διάχυση μέσω της μεμβράνης
 1. Υψηλή συγγένεια πρόσδεσης με την Hb
 2. Η μέση μερική πίεσή του στα πνευμονικά τριχοειδή είναι πρακτικά μηδέν
- TLco ή DLco
- Μέθοδος μονής εισπνοής (Single breath method, DLcoSB)

Μέθοδος μονής εισπνοής (Single breath method, DLcoSB)

2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung

- Ο ασθενής αναπνέει αέριο αναφοράς < 4 sec
- Εισπνοή από το επίπεδο του RV μέχρι την TLC, συνεχής και ομαλή, χωρίς διακυμάνσεις
- Κράτημα της αναπνοής: 10 ± 2 sec
- Εκπνοή : ομαλή και < 4 sec

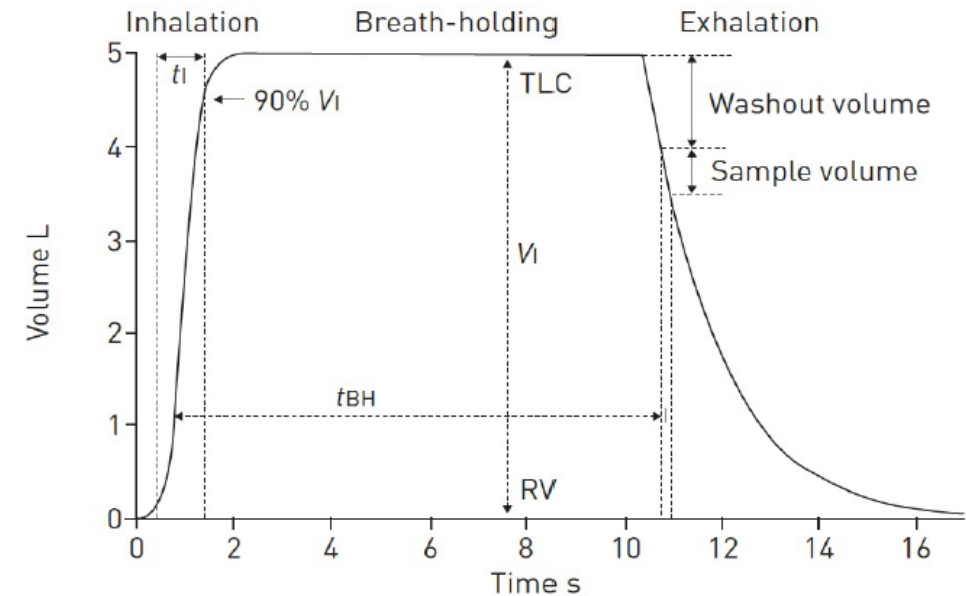


FIGURE 5 Schematic illustration of measuring breath-hold time for the single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. The JONES and MEADE [72] breath-hold time includes 0.7 of inspiratory time and half of sample time. V_i : inspired volume; t_i : time of inspiration (defined from the back-extrapolated time 0 to the time that 90% of the V_i has been inhaled); t_{BH} : breath-hold time; TLC: total lung capacity; RV: residual volume. Reproduced from [4].

K_{CO} (συντελεστής διάχυσης)

The single-breath carbon monoxide diffusing capacity (DL_{CO}) is the product of 2 measurements during breath holding at full inflation:

- (1) the rate constant for carbon monoxide uptake from alveolar gas (K_{CO})
- (2) the “accessible” alveolar volume (V_A)

$$K_{CO} = DL_{CO} / V_A$$

όπου V_A: κυψελιδικός όγκος (δηλαδή η ολική πνευμονική χωρητικότητα μείον τον ανατομικό νεκρό χώρο).

- The same DL_{CO} may occur with various combinations of K_{CO} and V_A, suggesting different pathologies.
- The notion that DL_{CO}/V_A “corrects” DL_{CO} for reduced V_A is physiologically incorrect, because DL_{CO}/V_A is not constant as V_A changes.

Correction for low V_A

1. **Incomplete alveolar expansion** ($K_{CO} > 120\%$ predicted).
2. **Loss of lung units** (K_{CO} 100–120% predicted); pneumonectomy, localized destruction of lung fibrosis, infiltration with granulomas or inflammatory exudates, atelectasis, alveolar edema, and others
3. **Poor mixing with maldistribution of inspired gas**; bulla or intrapulmonary airflow obstruction (emphysema, bronchitis, bronchiolitis, bronchiectasis, asthma)
 - It should be $V_A/TLC \geq 90\%$
 - When V_A is measured with He dilution and TLC with body plethysmography generally lower V_A/TLC ratio

$$DL_{CO}/DL_{CO_{TLC}} = 0.58 + 0.42 \cdot (V_A/V_{ATLC})$$

$$K_{CO}/K_{CO_{TLC}} = 0.43 + 0.57/(V_A/V_{ATLC})$$

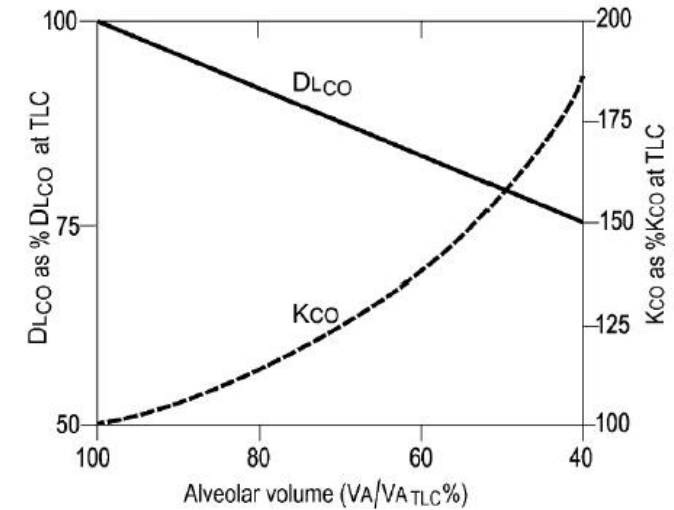


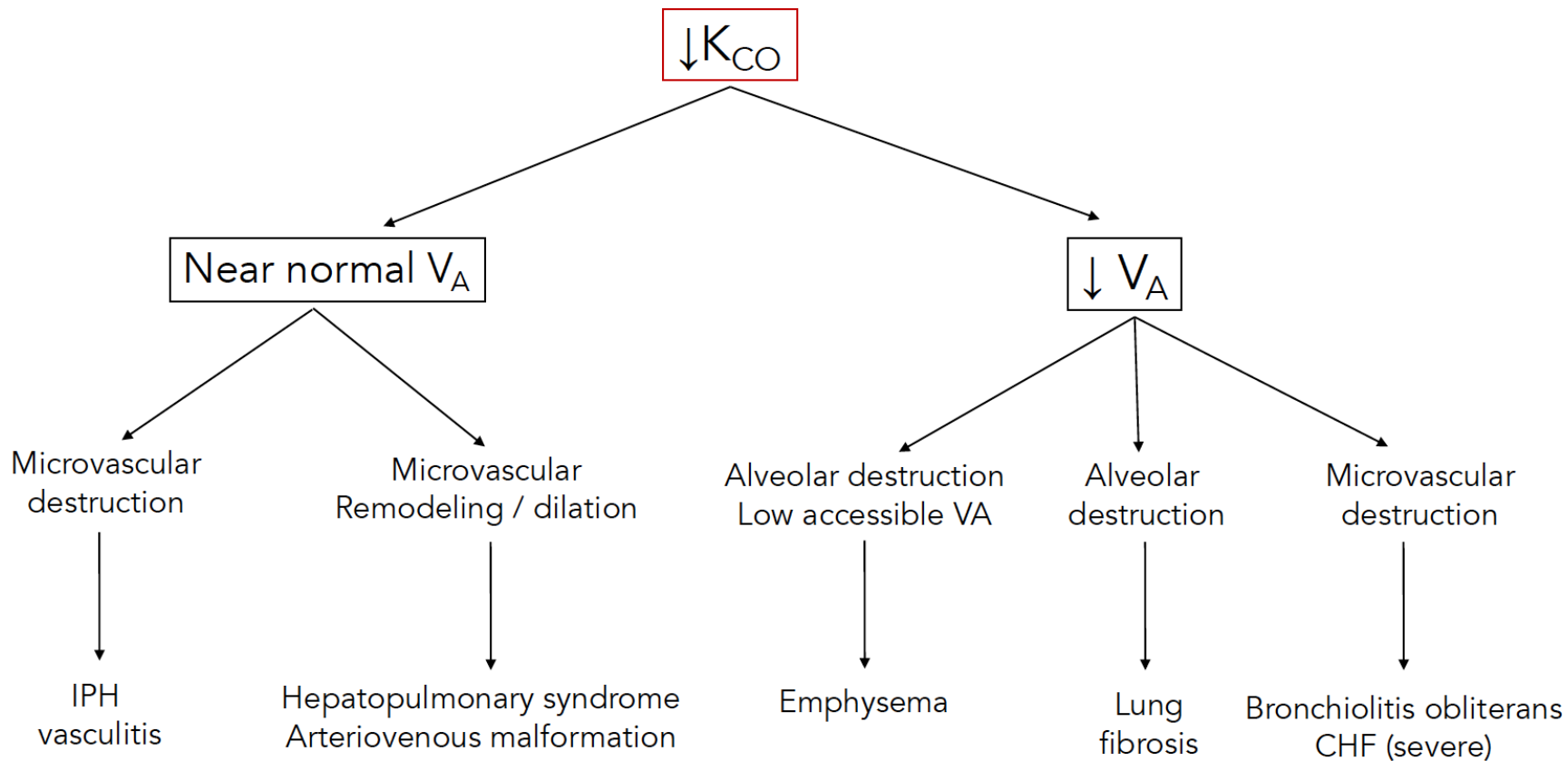
Figure 2. Effect of voluntary lung volume change on DL_{CO} and K_{CO} , plotted as a percentage of the value at full inflation (approximately TLC) against alveolar expansion expressed as alveolar volume as percent maximum ($V_{ATLC} \sim 93.5\%$ TLC). $K_{CO}/K_{CO_{TLC}}$ at various values of V_A/V_{ATLC} was calculated from Equation 7 [$K_{CO}/K_{CO_{TLC}} = 0.43 + 0.57/(V_A/V_{ATLC})$], and $DL_{CO}/DL_{CO_{TLC}}$ as $K_{CO}/K_{CO_{TLC}} \times V_A/V_{ATLC}$. Definitions of abbreviations: DL_{CO} = carbon monoxide diffusing capacity; K_{CO} = rate constant for carbon monoxide uptake per unit barometric pressure ($k_{CO}/P_{b^*} \sim DL_{CO}/V_A$); V_A = alveolar volume.

Similar DLco but different pathologies

TABLE 3. VARIOUS K_{CO}-V_A PATTERNS AND PATHOLOGIES, BUT SIMILAR DL_{CO}

Diagnosis	DL _{CO} % Predicted	K _{CO} % Predicted	V _A % Predicted	Comment
A. Inspiratory muscle weakness	59	120	50	Lack of alveolar expansion
B. Pneumonectomy	58	111	51	Localized loss of lung units
C. Diffuse interstitial lung disease	54	84	66	Alveolar capillary damage (\pm loss of units)
D. Emphysema	54	59	91	Alveolar capillary damage
E. Idiopathic pulmonary hypertension	56	58	96	Microvascular damage

Definition of abbreviations: DL_{CO} = single-breath diffusing capacity for carbon monoxide; K_{CO} = rate constant for carbon monoxide uptake per unit barometric pressure ($k_{CO}/P_{b}^* \sim DL_{CO}/V_A$); V_A = alveolar volume.

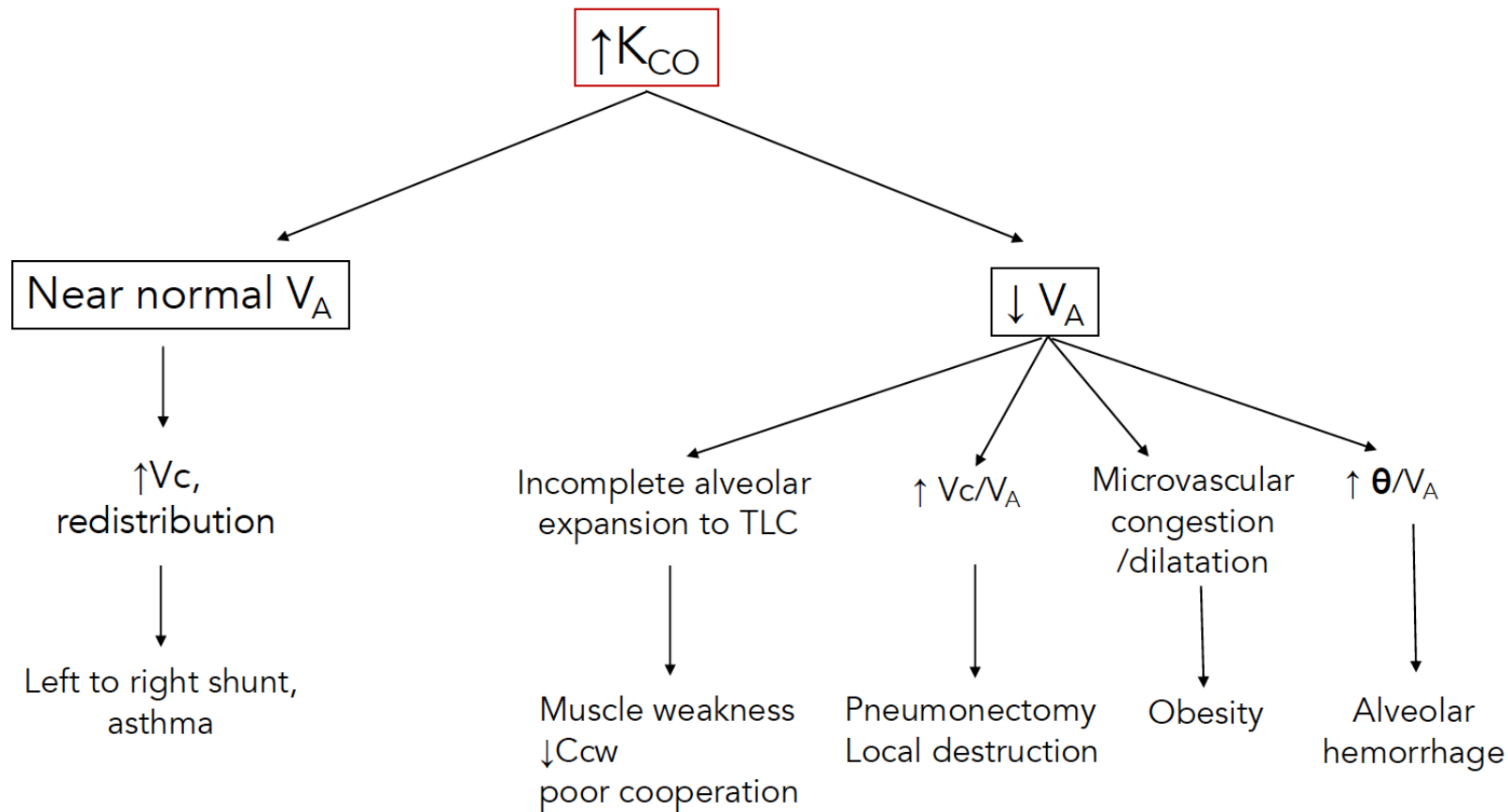


ΑΙΤΙΑ ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ TL_{CO} ΛΟΓΩ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ ΤΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ

- **Εμφύσημα**
 - Κυψελιδικό τοίχωμα και τριχοειδή είναι κατεστραμμένα.
- **Εκτομή πνεύμονα**
 - Απώλεια μεγάλης επιφάνειας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης.
- **Απόφραξη βρόγχου**
 - Μείωση επιφάνειας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης καθώς και πνευμονικού όγκου.
- **Πολλαπλά πνευμονικά έμβολα**
 - Τα έμβολα προκαλούν μεγάλη μείωση της επιφάνειας λόγω μείωσης της αιμάτωσης των κυψελιδικών τριχοειδών.
- **Αναιμία**
 - Μείωση της περιεκτικότητας των κυψελιδικών τριχοειδών σε αιμοσφαιρίνη.

ΑΙΤΙΑ ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ TL_{CO} ΛΟΓΩ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΟΥ ΠΑΧΟΥΣ ΤΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ

- **Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση**
 - Πάχυνση κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης και μείωση του πνευμονικού όγκου.
- **Ιδιοπαθείς και αγγειακές νόσοι κολλαγόνου**
 - Μεταβολή ή καταστροφή των τοιχωμάτων των τριχοειδών, γεγονός που αυξάνει σε μεγάλο βαθμό την αντίσταση στη διάχυση.
 - Π.χ. ΣΕΛ, σκληρόδερμα, σαρκοειδωση, κυψελιδίτιδα προκαλούμενη από φάρμακα, κ.λπ.
- **Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια**
 - Είσοδος υγρού στο διάμεσο χώρο ή στο εσωτερικό των κυψελίδων.
- **Κυψελιδική πρωτεΐνωση**
 - Οι κυψελίδες γεμίζουν με υλικό πλούσιο σε φωσφολιπίδια.



ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ TL_{CO}

- **Άσκηση**
 - Αύξηση του όγκου αίματος στους πνεύμονες.
- **Άσθμα**
 - Μεγαλύτερη ομοιογένεια στην αιματική ροή που κατανέμεται στους πνεύμονες.
- **Παχυσαρκία**
 - Αύξηση του όγκου αίματος στους πνεύμονες.
- **Πολυερυθραιμία**
 - Αύξηση του αριθμού των ερυθροκυττάρων στα τριχοειδή.
- **Κυψελδική αιμορραγία**
 - Η αιμοσφαιρίνη στις κυψελίδες συνδέεται με το CO, γεγονός που προκαλεί αύξηση της υπολογιζόμενης TL_{CO}.
- **Διαφυγή αίματος από τις αριστερές προς τις δεξιές καρδιακές κοιλότητες**
 - Αυξημένος πνευμονικός τριχοειδικός όγκος.

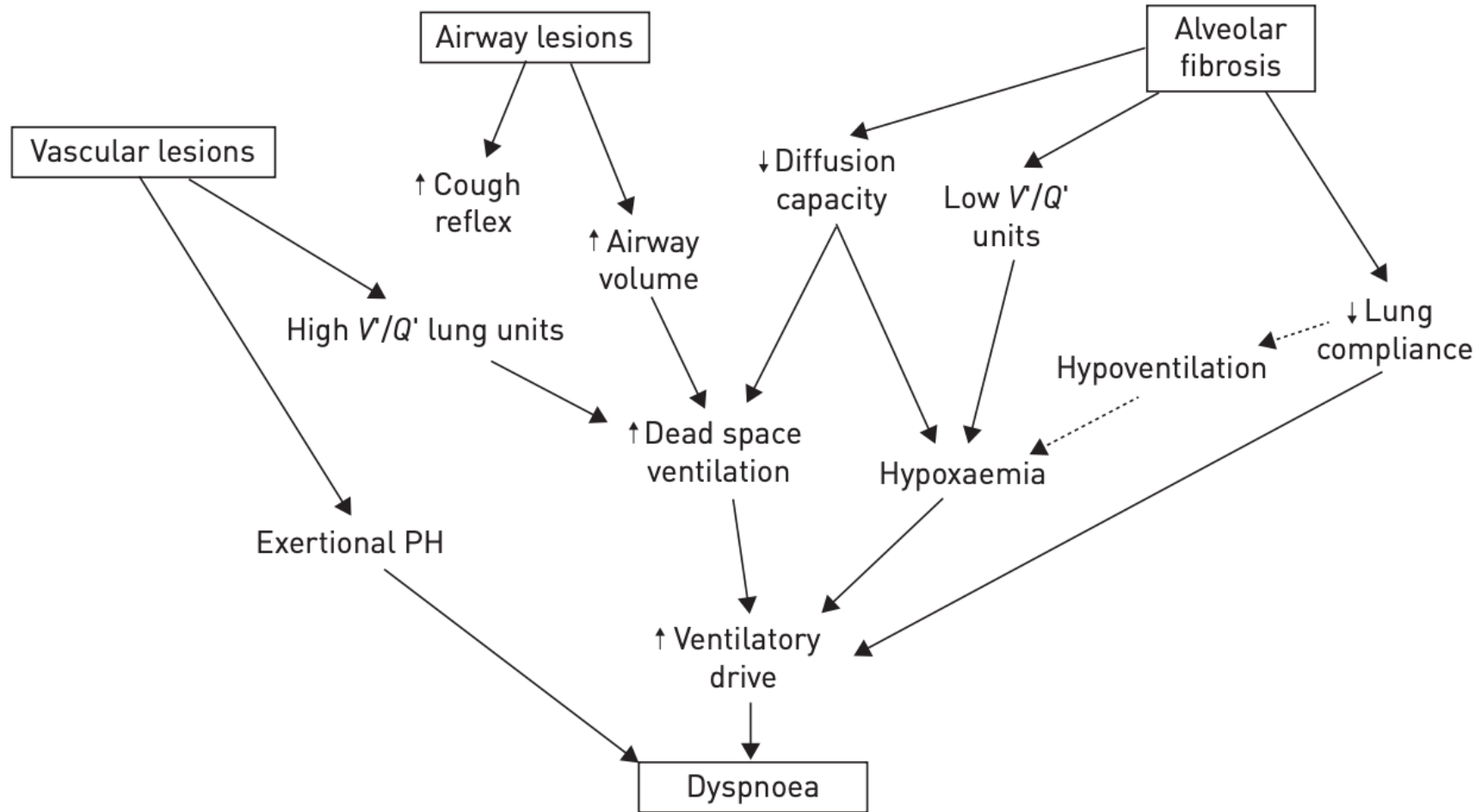


FIGURE 2 Model for the association between pathological features, physiological alterations and their association with pathological and clinical features. Filled arrows represent strong and/or demonstrated associations; dotted arrows represent associations seen in end-stage disease. V'/Q' : ventilation/perfusion ratio; PH: pulmonary hypertension.

Ασθενής με Σκληρόδερμα Και Πνευμονική Ύψωση

- Διαχυτική Ικανότητα Του Πνεύμονα
- Αξιολόγηση Ινωτικών Στοιχείων Στην Αξονική Θώρακος
- Παρουσίαση Περιστατικού

Ρόλος της απεικόνισης στη SSc

1. Ανίχνευση και έκταση πνευμονικής συμμετοχής
2. Ταυτοποίηση ασθενών με ενδεχόμενη ανταπόκριση στη θεραπεία
3. Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας
4. Αποκλεισμός συνυπάρχουσας παθολογίας
(Πνευμ.Υπέρταση, καρδιά, οισοφάγος)

Ανίχνευση πνευμονικής συμμετοχής

❖ Α/α θώρακος

Χαμηλή ευαισθησία

SILD έως τα 2/3 των συμπτωματικών

25%-44% πνευμονική ίνωση

Χωρίς ευρήματα σε συμπτωματικούς με πρώιμη
πνευμονική συμμετοχή

Ανίχνευση πνευμονικής συμμετοχής

❖ HRCT

- Ευρήματα ίνωσης στο 55%-65% των ασθενών με SSc & έως 96% των ασθενών με παθολογικά PFT
- Συχνότερα στην *dcSSc* (έως 40% σε *lcSSc*)

“The rate of progression of SILD is similar in *lcSSc* and *dcSSc* patients after adjustment for baseline differences in the degree of pulmonary fibrosis”

“*lcSSc* patients presented with more extensive pulmonary fibrosis, possibly reflecting a delay in diagnosis and progression of lung disease prior to study entry”

“All SSc patients should be evaluated carefully for lung involvement irrespective of disease extent”

Ανίχνευση πνευμονικής συμμετοχής - HRCT

- ❖ Πνευμονική νόσος

- ❖ Νόσος αεραγωγών

(βρογχίτιδα/βρογχιολίτιδα από εισρόφηση – ΟΒ)

- ❖ Υπεζωκοτική προσβολή

(πλευριτική συλλογή - σπάνια/πάχυνση 35%)

- ❖ Καρδιαγγειακή νόσος

(πνευμονική υπέρταση – συχνότερη)

- ❖ Άλλα

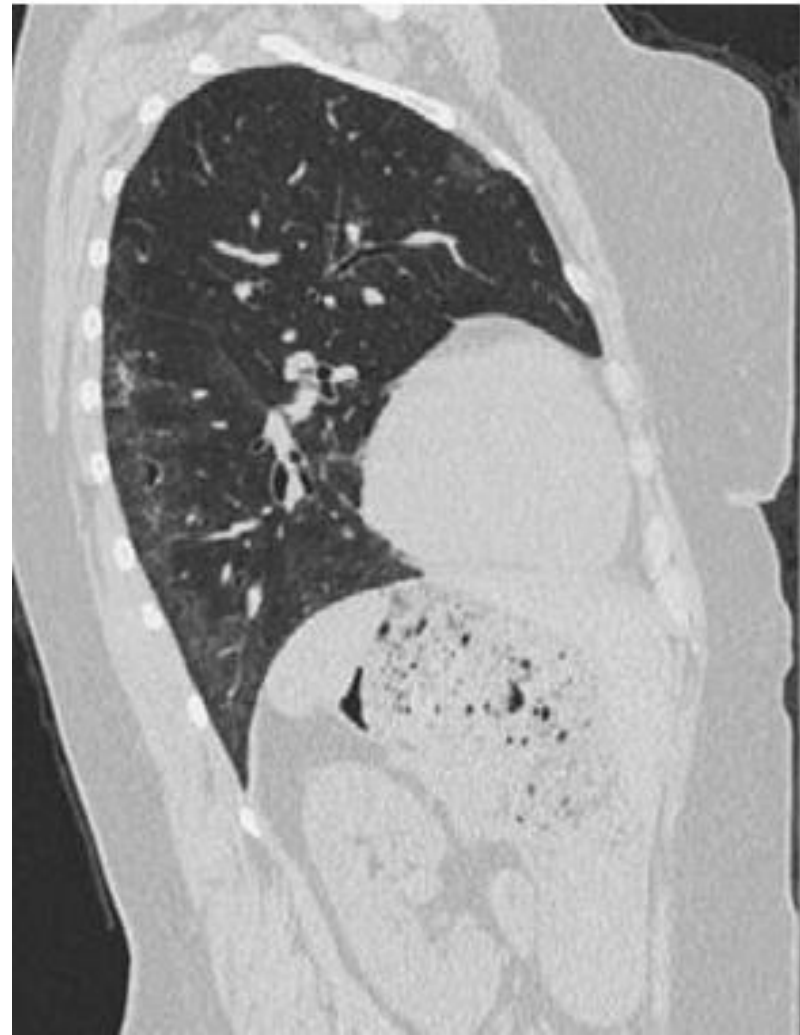
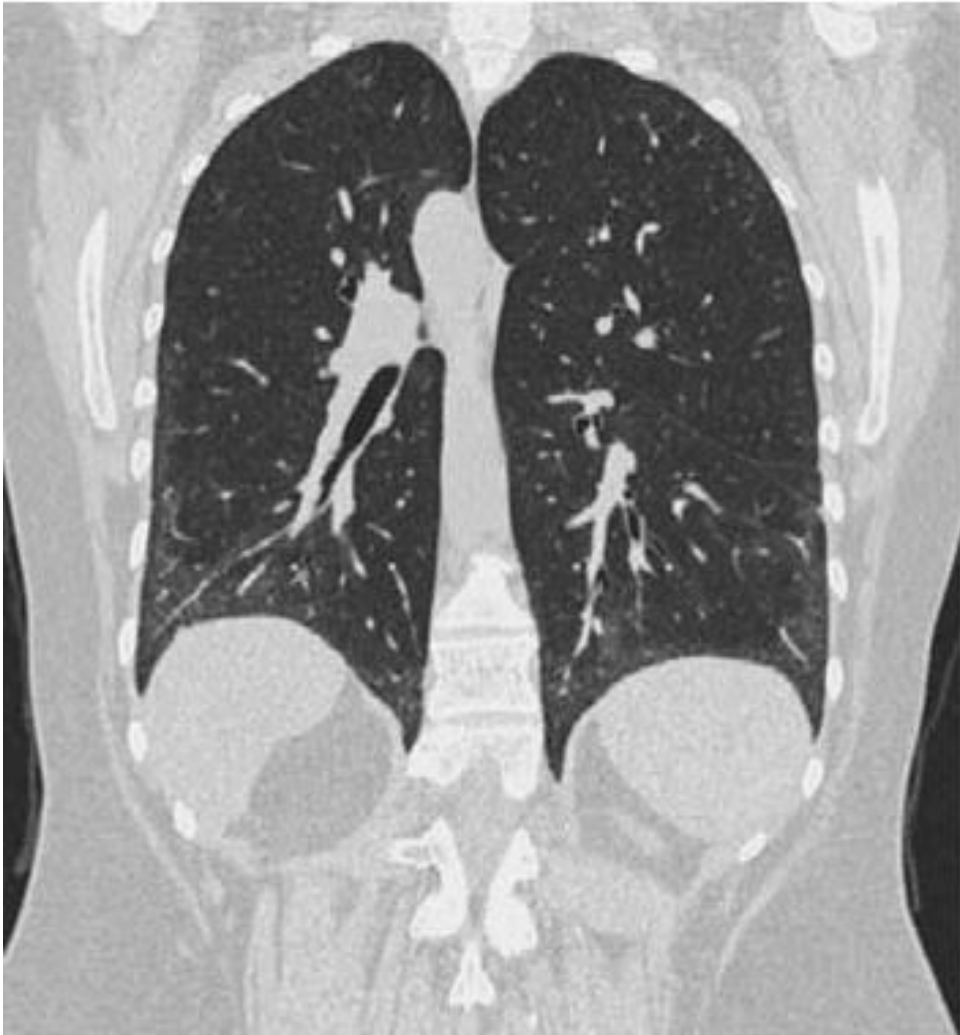
(Μεσοθωρακική και πυλαία λεμφαδενοπάθεια – 60%)

Ανίχνευση πνευμονικής συμμετοχής - HRCT

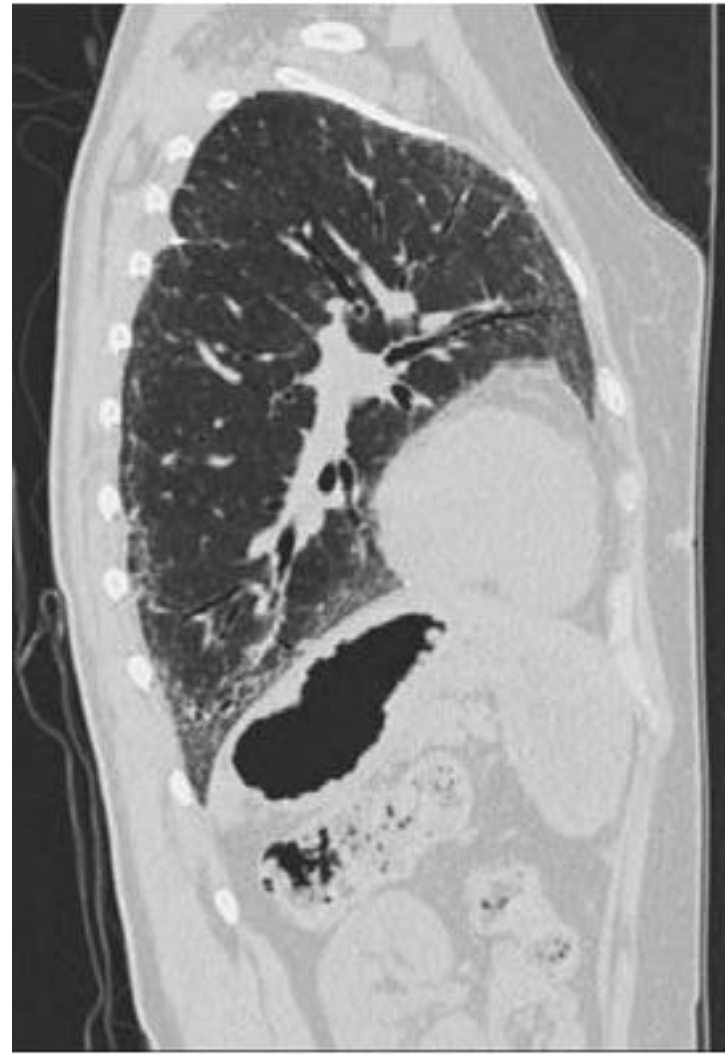
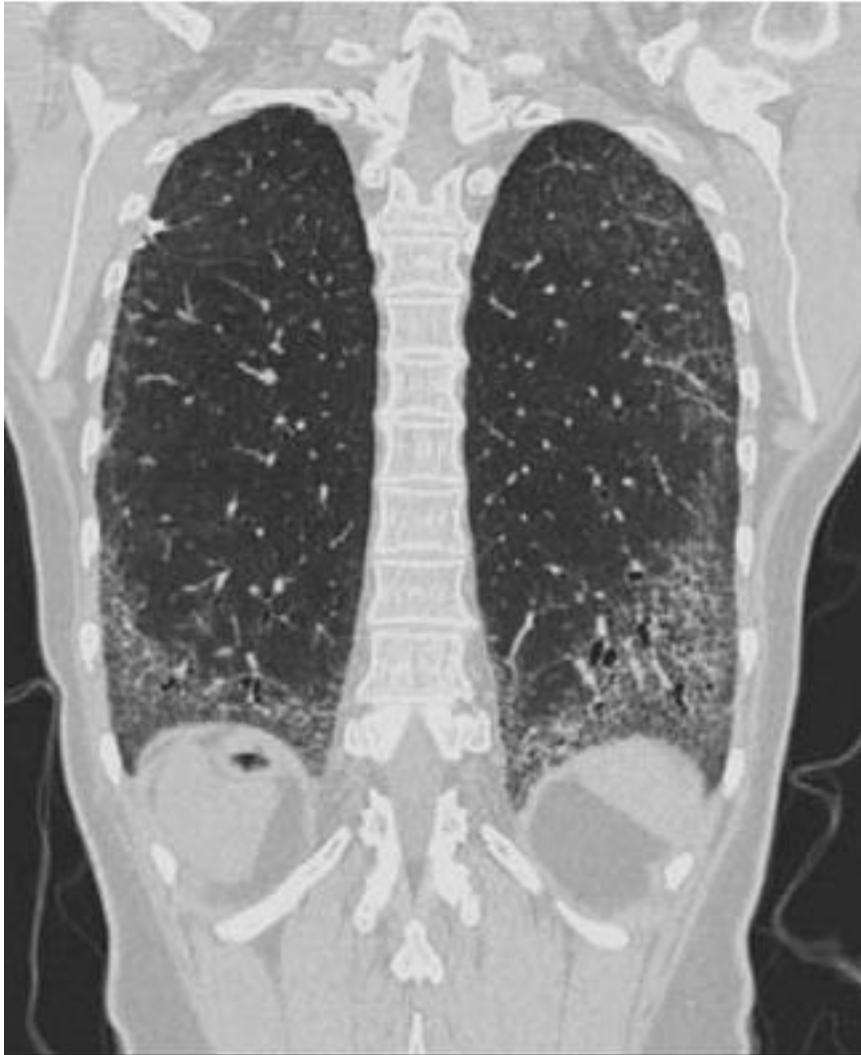
❖ Πνευμονική νόσος

- ILD (συχνότερη): NSIP (70%), UIP, mixed(overlap)
- Πνευμονία από εισρόφηση (διαταραχές κινητικότητας οισοφάγου, διάταση οισοφάγου 40-80%)
- Κακοήθεια
- Drug induced lung disease

Πνευμονική νόσος - NSIP

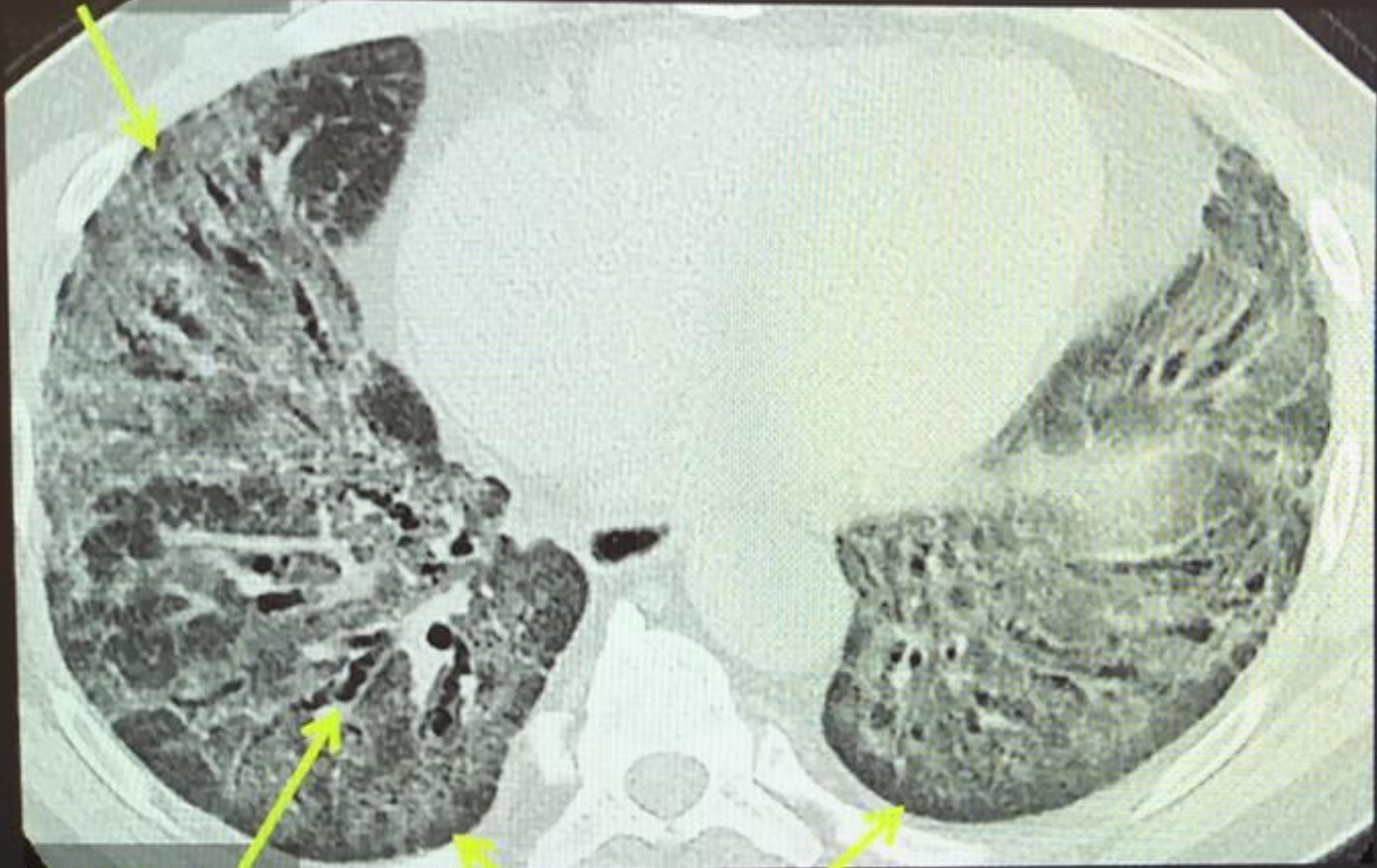


Πνευμονική νόσος - NSIP



NSIP in an 83-year-old woman with Scleroderma

Homogeneous
fibrosis



Traction
bronchiectasis

Immediate
subpleural sparing



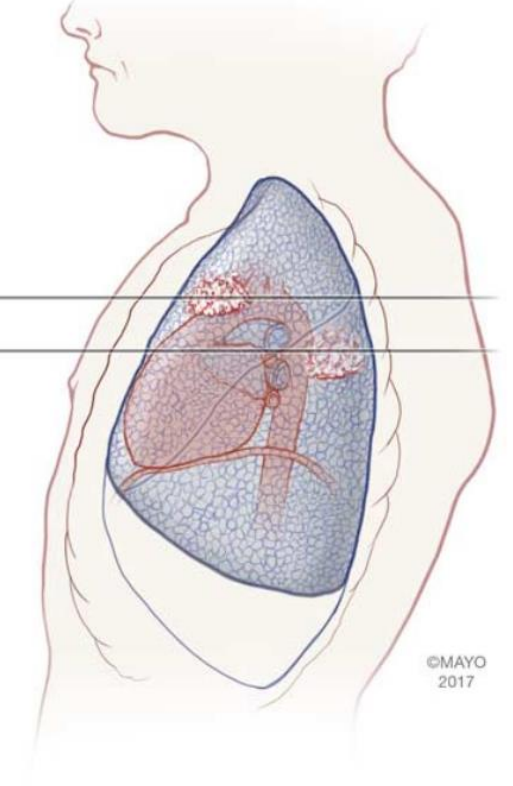
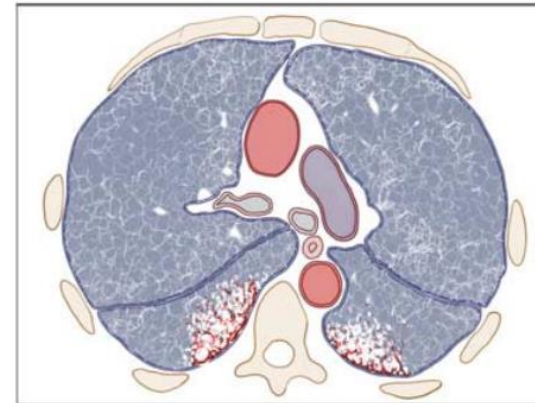
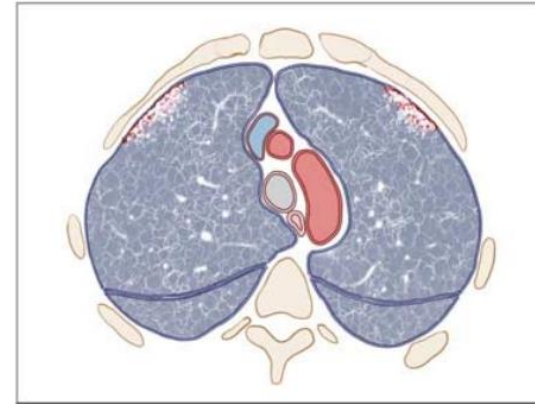
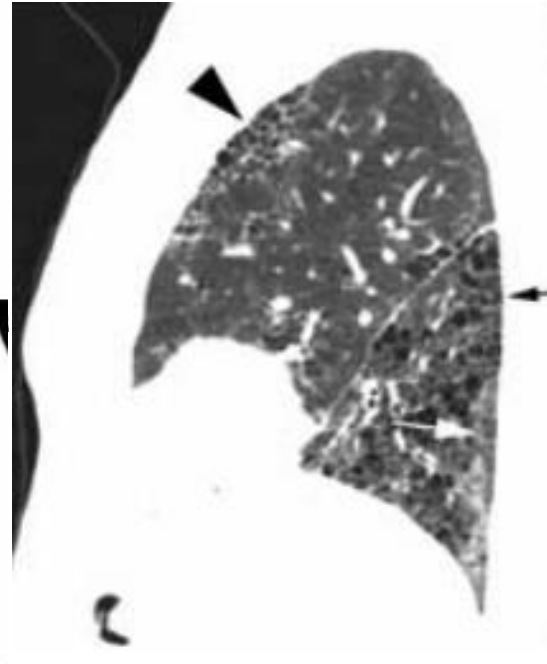
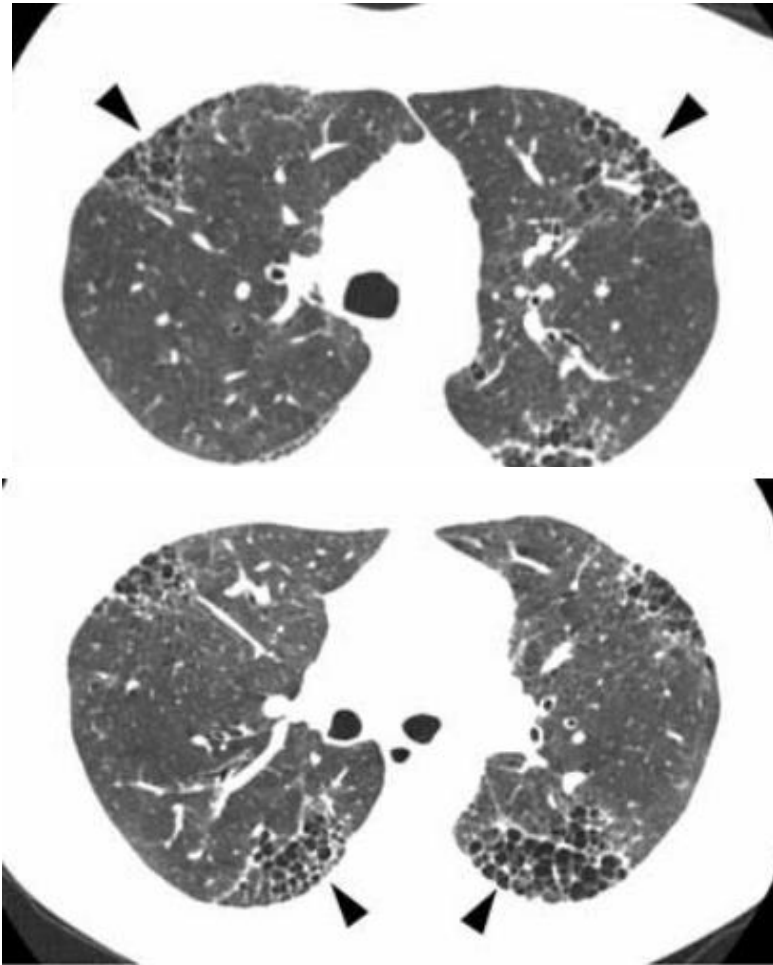
Basilar
predominant

Πνευμονική νόσος - UIP



NSIP

Πνευμονική νόσος – CILD vs IPF (βοηθητικά σημεία)



©MAYO
2017

“Upper lobe and four corners sign”

Πνευμονική νόσος – CILD vs IPF (βοηθητικά σημεία)



“Straight-edge sign”



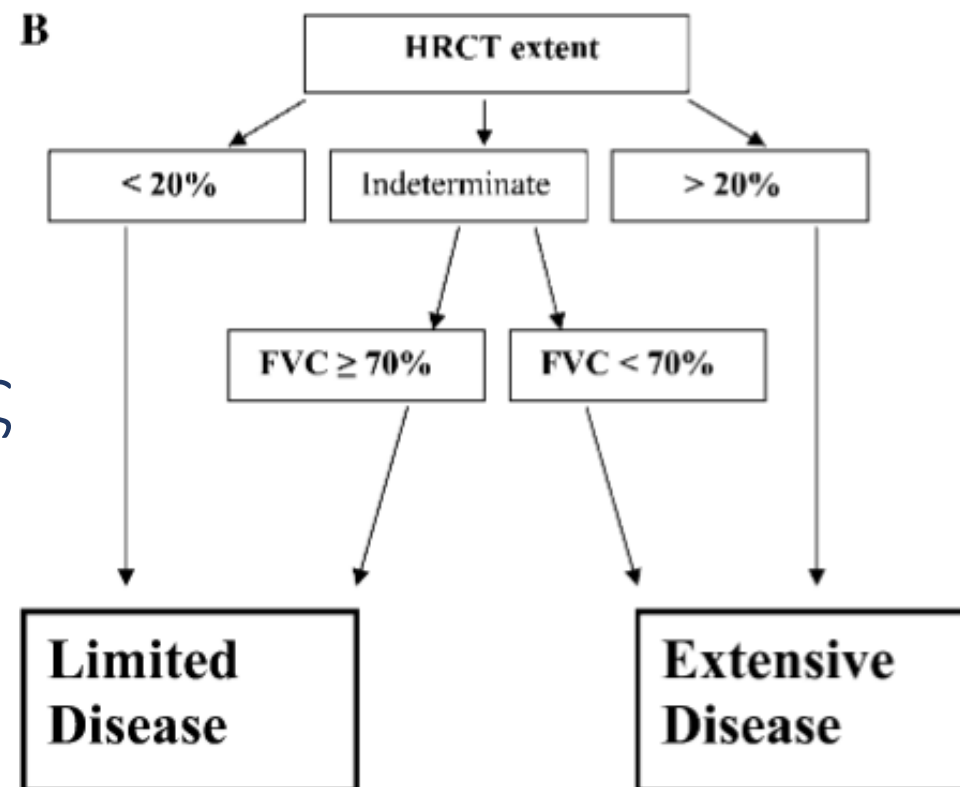
“Exuberant-honeycombing sign-UIP”

Aspiration pneumonia- Bronchitis



Πρόγνωση - HRCT

- ❖ Απουσία αλλοιώσεων – εξαιρετικός θετικός προγνωστικός δείκτης
- ❖ Έκταση της πνευμονικής συμμετοχής >20-25% της πνευμονικής χωρητικότητας – υψηλότερη θνητότητα/ταχεία επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργικότητας



HRCT monitoring

Table 1. Potential risk factors for ILD and progression of ILD in SSc.

	Risk factor	Reference
Risk factors for ILD in SSc	Male gender	Khanna et al. ¹
	Diffuse cutaneous SSc	Sanchez-Cano et al., ¹² Nihtyanova et al. ¹⁷
	Anti-topoisomerase I antibodies	Nihtyanova et al., ¹⁷ Liaskos et al. ¹⁸
	African–American race	Steen et al. ¹⁹
Risks factors for progression in SSc-ILD	Gastroesophageal reflux disease	Zhang et al. ²⁰
	Shorter disease duration	Winstone et al., ²¹ Moore et al., ²² Hoffmann-Vold et al. ²³
	Extent of fibrosis on HRCT of >20%	Khanna et al., ¹ Hoffmann-Vold et al., ²³ Goh et al. ²⁴
	Decreased FVC at baseline	Khanna et al., ¹ Nihtyanova et al. ¹⁷
	Decreased DL _{CO} at baseline	Khanna et al., ¹ Nihtyanova et al. ¹⁷
	Decreased oxygen saturation	Wangkaew et al., ²⁵ Wu et al. ²⁶
	Presence of anti-topoisomerase I antibodies	Nihtyanova et al. ¹⁷

ILD: interstitial lung disease; SSc: systemic sclerosis; HRCT: high-resolution computed tomography; FVC: forced vital capacity; DL_{CO}: diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide.

Table 2. Expert consensus regarding use of HRCT and PFTs in patients with SSc-ILD.

Clinical scenario ^a	Assessment(s)	Expert consensus ^b	Reference(s)
At the time of SSc diagnosis (may be asymptomatic)	Baseline HRCT screening	++	Denton et al., ² Kowal-Bielecka et al., ³ Hoffmann-Vold et al., ⁴ Hoffmann-Vold et al. ²⁸
	Baseline PFTs	++	Hoffmann-Vold et al., ⁴ Hoffmann-Vold et al. ²⁸
Patients at high risk of ILD development (assuming negative baseline HRCT)	Repeated HRCT screening	+/-	Hoffmann-Vold et al., ⁴
	Repeated PFTs	++	Hoffmann-Vold et al., ⁴
Patients at risk of ILD progression	Repeated HRCT for monitoring	+/-	Hoffmann-Vold et al., ⁴
	Repeated PFTs	++	Hoffmann-Vold et al., ⁴ Hoffmann-Vold et al. ²⁹
Patients with a significant decline in PFT and/or worsening symptoms	HRCT	++	Hoffmann-Vold et al., ⁴
	PFTs	++	Hoffmann-Vold et al., ⁴

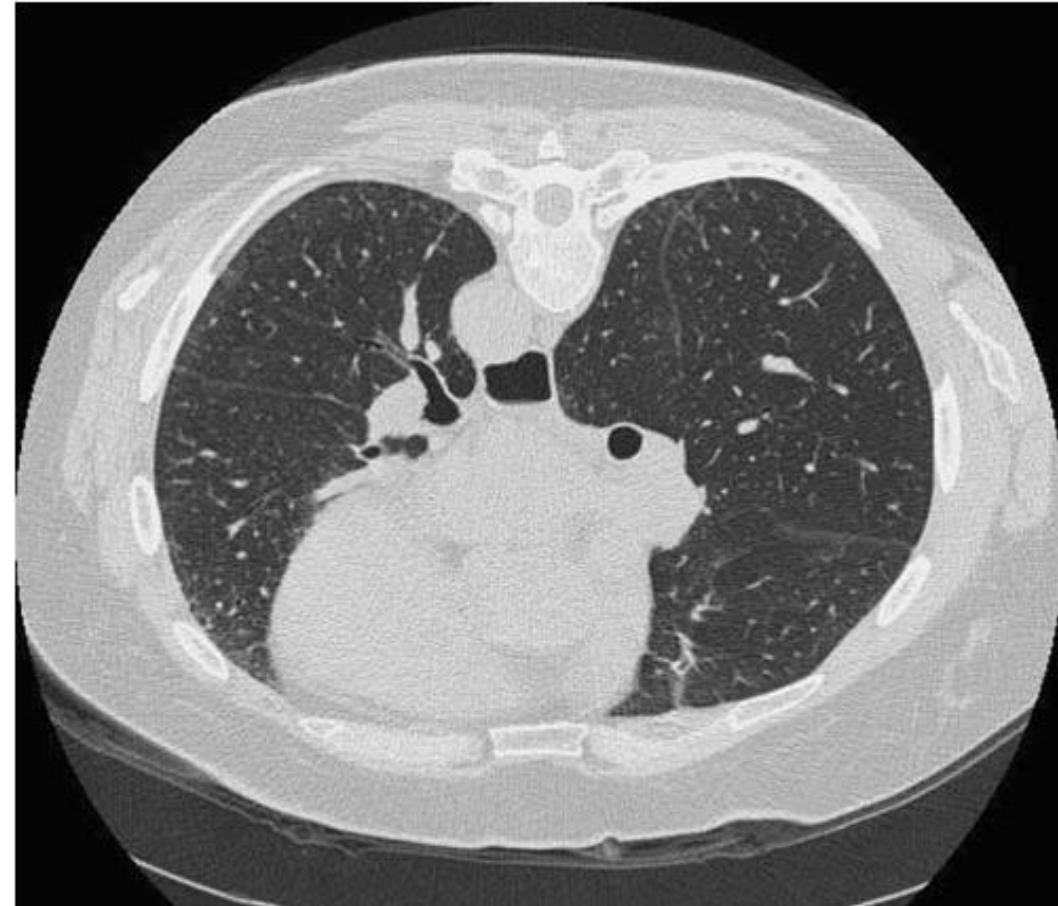
Εξωπνευμονικές εκδηλώσεις – Πνευμονική υπέρταση(PH)

- ✓ Προσβάλει το 20% των ασθενών με SSc
- ✓ 1/2 ασθενείς με PH αναπτύσσουν τη νόσο μέσα στα επόμενα 5έτη από τη διάγνωση του SSc
- ✓ Αρνητικός προγνωστικός παράγοντας – σημαντική αιτία θανάτων σχετιζόμενων με SSc



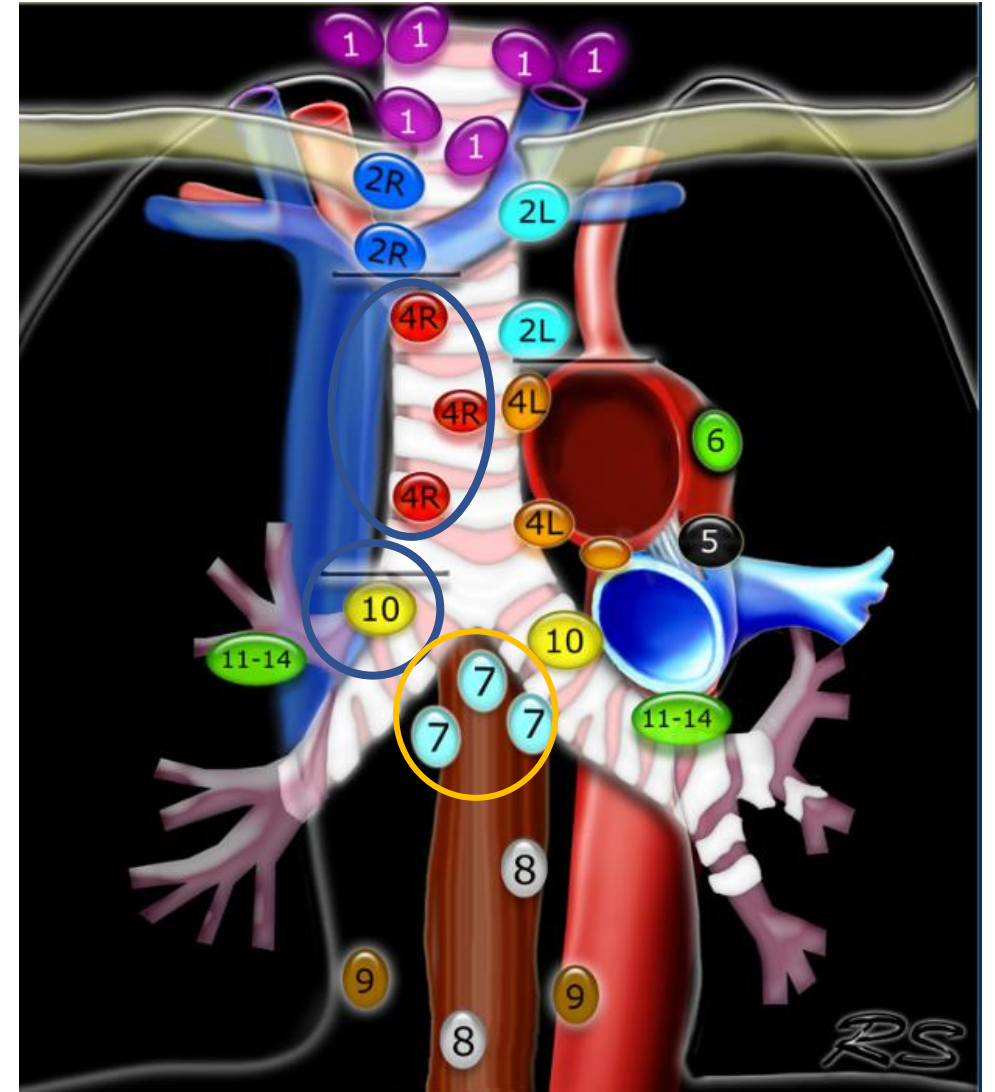
Εξωπνευμονικές εκδηλώσεις – Οισοφάγος

- ✓ Προσβολή στο 90% των ασθενών (πρώιμη και ασυμπτωματική εκδήλωση)
- ✓ Ίνωση/ατροφία → Διαταραχές κινητικότητας
- ✓ Διάταση με υγρό/αέρα και/ή περιεχόμενο λόγω παλινδρόμησης
- ✓ Ρόλος της παλινδρόμησης στην ανάπτυξη και/ή την εξέλιξη της SILD
- ✓ Επιπλοκές: εισροφήσεις/οισ. Barrett/ουλές-στενώσεις/κακοήθεια



Εξωπνευμονικές εκδηλώσεις – Λεμφαδενοπάθεια

- ✓ Σχετικά συχνότερη εμφάνιση από τις λοιπές αιτίες ILD (έως 60% των περιπτώσεων SSc)
- ✓ Αντιδραστικοί



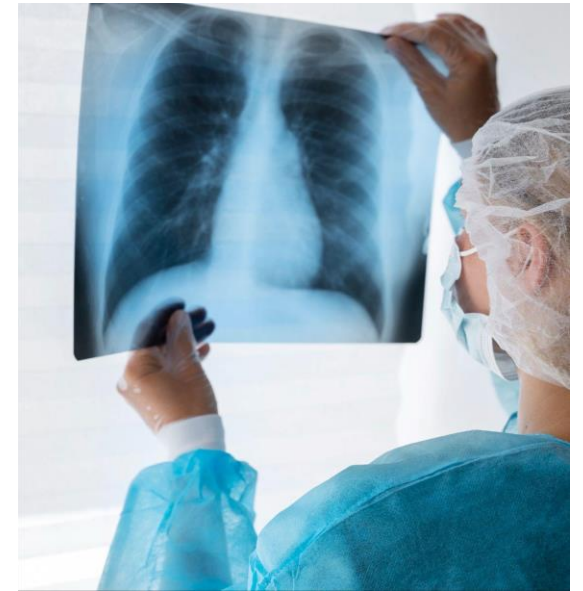
Ασθενής με Σκληρόδερμα και Πνευμονική Ύψωση

- Διαχυτική Ικανότητα Του Πνεύμονα
- Αξιολόγηση Ινωτικών Στοιχείων Στην Αξονική Θώρακος
- Παρουσίαση Περιστατικού

Παρουσίαση Περιστατικού

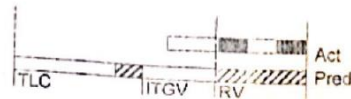
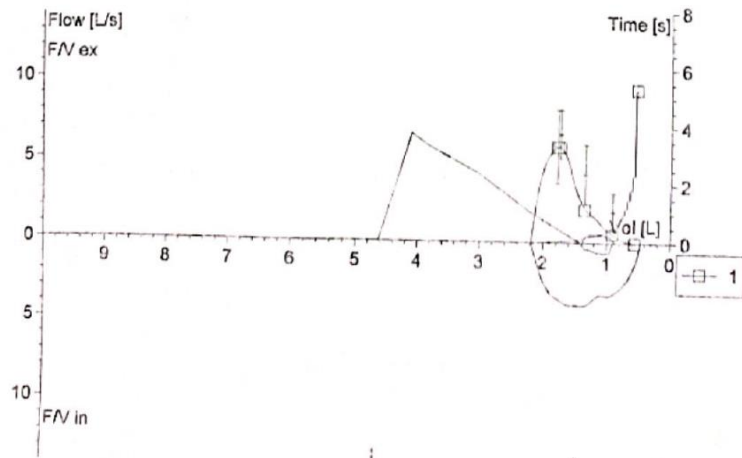


- Γυναίκα 39 ετών
- Συστηματικό Σκληρόδερμα από 20ετίας, anti-Scl-70 positivity
- Ελεύθερο λοιπό α/α
- Σκληροδακτυλία, δακτυλικά έλκη, φαινόμενο Raynaud, σμίκρυνση διανοίξεως στόματος, αχαλασία οισοφάγου
- Προ 6ετίας διαπιστώθηκε προσβολή στο αναπνευστικό σύστημα
- Έχει λάβει prezolon & azathioprine, adalat, bosentan και cyclophosphamide (συνολική δόση 12g)



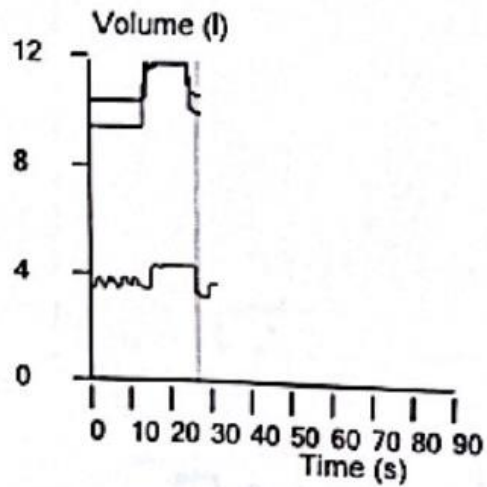
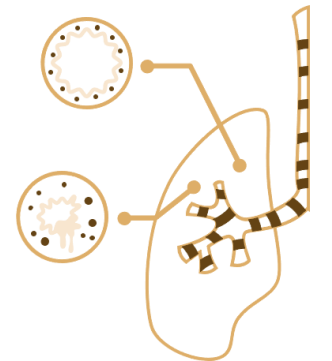


Σπιρομέτρηση και μέτρηση στατικών όγκων

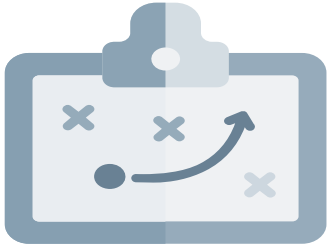


		Pred	Act1	% (A1/P)
VC MAX	[L]	3.22	1.72	53.4
VC EX	[L]	3.22	1.55	48.1
VC IN	[L]	3.22	0.95	29.4
IC	[L]	2.13	1.27	59.5
FVC	[L]	3.24	1.63	50.3
FEV 1	[L]	2.81	1.44	51.2
FEV 1 % FVC	[%]		88.09	
FIV1 % VC MAX	[%]		100.00	
MMEF 75/25	[L/s]	3.72	1.67	44.9
FEF 75	[L/s]	1.90	0.56	29.4
FEF 50	[L/s]	4.18	2.02	48.3
FEF 25	[L/s]	5.84	5.79	99.0
PEF	[L/s]	6.59	5.79	87.9
SR eff	[kPa*s]	0.96	0.25	25.7
R eff	[kPa*s/L]	0.30	0.21	70.9
ITGV	[L]	2.60	0.94	36.1
RV	[L]	1.44	0.49	33.7
TLC	[L]	4.70	2.20	46.9
RV % TLC	[%]	30.86	22.01	71.3
ITGV % TLC	[%]	50.70	42.51	83.9
ERV	[L]	1.16	0.45	39.0
VC MAX	[L]	3.22	1.72	53.4

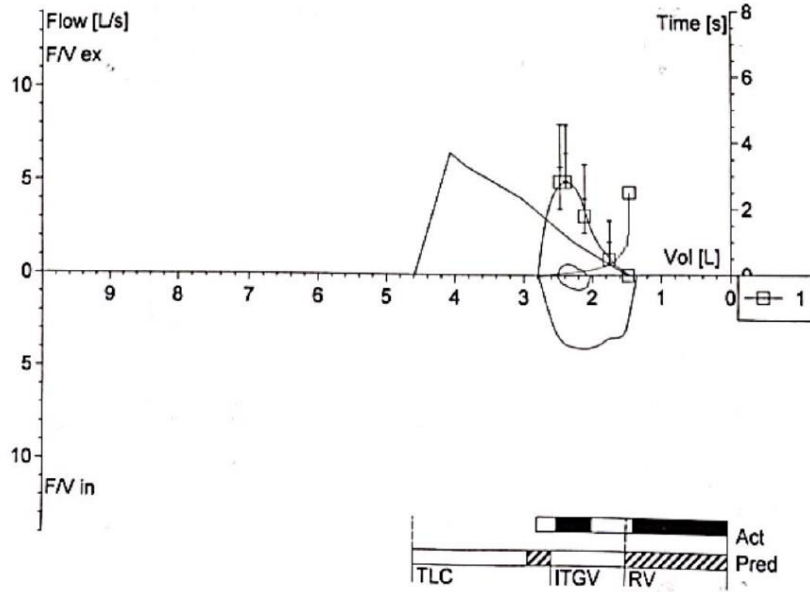
Μέτρηση διαχυτικής ικανότητας



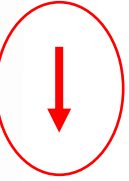
Parame...	Unit	Ref	Pre	%Ref
TLCO	mmol/...	8,47	3,50	41
KCO (T...	mmol/...	1,78	1,33	75
FRC	l	2,62	2,18	83
RV	l	1,50	1,96	130
RV/TLC	%	32	58	184
TLC	l	4,77	3,36	71

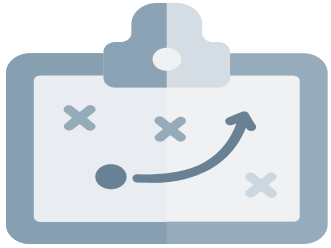


Λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού - Επανάλεγχος

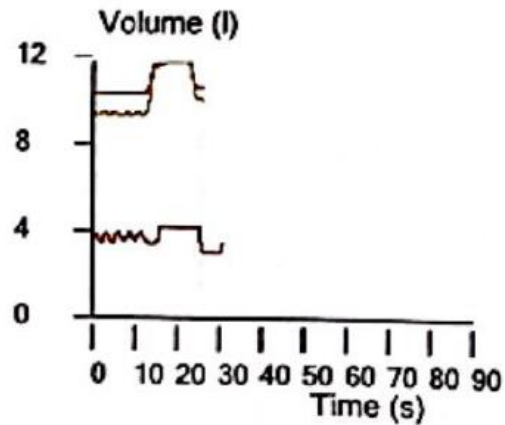


		Pred	Act1	% (A1/P)
VC MAX	[L]	3.12	1.42	45.5
VC EX	[L]	3.12	1.26	40.5
VC IN	[L]	3.12	1.08	34.5
IC	[L]	2.09	0.80	38.2
FVC	[L]	3.14	1.33	42.3
FEV 1	[L]	2.71	1.29	47.7
FEV 1 % FVC	[%]		97.11	
FIV1 % VC MAX	[%]		100.00	
MMEF 75/25	[L/s]	3.58	2.30	64.2
FEF 75	[L/s]	1.80	0.86	47.5
FEF 50	[L/s]	4.08	3.16	77.4
FEF 25	[L/s]	5.74	4.95	86.1
PEF	[L/s]	6.47	4.95	76.6
SR eff	[kPa*s]	0.96	0.22	23.2
R eff	[kPa*s/L]	0.30	0.10	32.8
ITGV	[L]	2.60	2.01	77.4
RV	[L]	1.50	1.40	93.0
TLC	[L]	4.70	2.81	59.8
RV % TLC	[%]	32.22	49.66	154.1
ITGV % TLC	[%]	51.34	71.56	139.4
ERV	[L]	1.10	0.62	56.1
VC MAX	[L]	3.12	1.42	45.5
Date			03/10/22	





Λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού - Επανάλεγχος



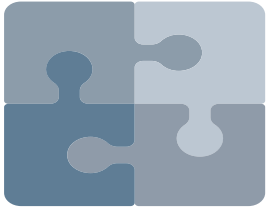
Παράμ.	Μον.	Προβλ.	Προ	%Προβ	ZScore
TLCO	mmol/...	8,34	2,10	25	
KCO	mmol/...	1,77	0,99	56	
FRC	l	2,60	1,97	76	
RV	l	1,50	1,49	99	
RV/TLC	%	32	53	166	
TLC	l	4,70	2,81	60	
VA	l		2,11		
IVC CH4	l		0,73		
Hb	g/dl		14,0		
t diff.	s		10,41		



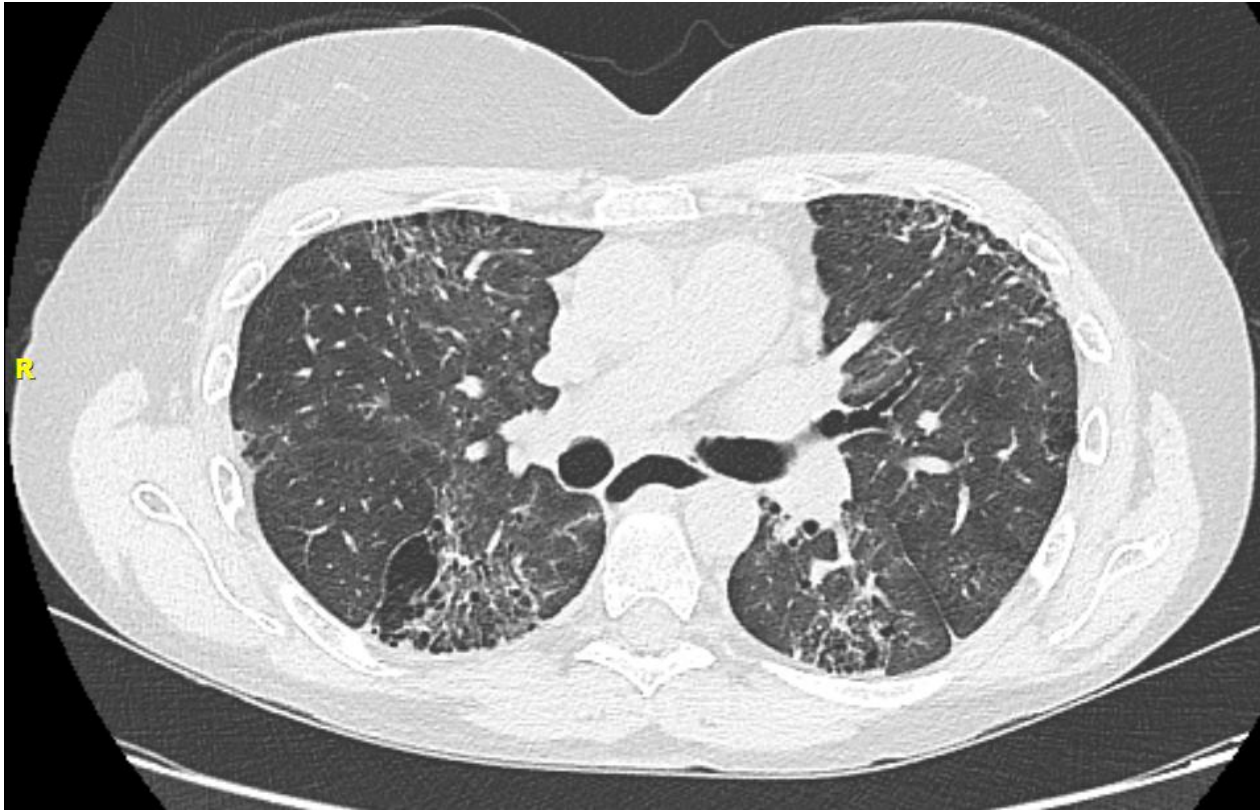
Παράμετρος	Φυσ. Τιμή	Μέτρηση	Παράμετρος	Φυσ. Τιμή	Μέτρηση
Αορτική Ρίζα	20-38 mm	29	Τελοδιαστολική Διάμετρος Αρ. Κοιλίας (LV)	36-56 mm	37
Αρ. Κόλπος (LA)	19-39 mm	26	Τελοσυστολική Διάμετρος Αρ. Κοιλίας (LV)	25-37 mm	
Δεξ. Κοιλία (RV)	7-25 mm		Κλάσμα βράχυνσης LV	29-44 %	
Μεσοκοιλιακό διάφραγμα (IVS)	7-11 mm	8	Κλάσμα Ελαστικότητας	> 55 %	65
Οπίσθιο τοίχωμα (PW)	7-11 mm	8			
Περικαρδιακή συλλογή	Καθόλου	Μικρή	Μεγάλη	Στοιχεία επιπωματισμού	
DOPPLER Μετρήσεις					
Μητροειδής	Em:	Am:	DTE:	MVA:	
Αορτή	Max Vel:	LVOT:	Peak Grad:	Mean Grad:	AVA:
Πνευμονική	Max Vel:				
Τριγλώχινα	Etn:	Atn:	PASP:		

- Αορτική ρίζα:** Φυσιολογική
- Ανιούσα αορτή:** Φυσιολογική
- Αορτική βαλβίδα:** Τρίπτυχος με καλό εύρος διάνοιξης
- Αρ. κόλπος:** Φυσιολογικών διαστάσεων
- Μητροειδής βαλβίδα:** Μορφολογικώς φυσιολογική
- Αρ. Κοιλία:** Φυσιολογική σε μέγεθος, με καλό πάχος τοιχωμάτων και καλή συστολική λειτουργικότητα
- Δεξ. Κοιλότητες:** Φυσιολογικές
- Doppler μελέτη:** Ανεπάρκεια τριγλώχινας με $V_{max}=2,6m/sec$. $E<A, E/e = 7$. Ομαλή ροή δια της πνευμονο και του αορτικού ισθμού

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ
21028

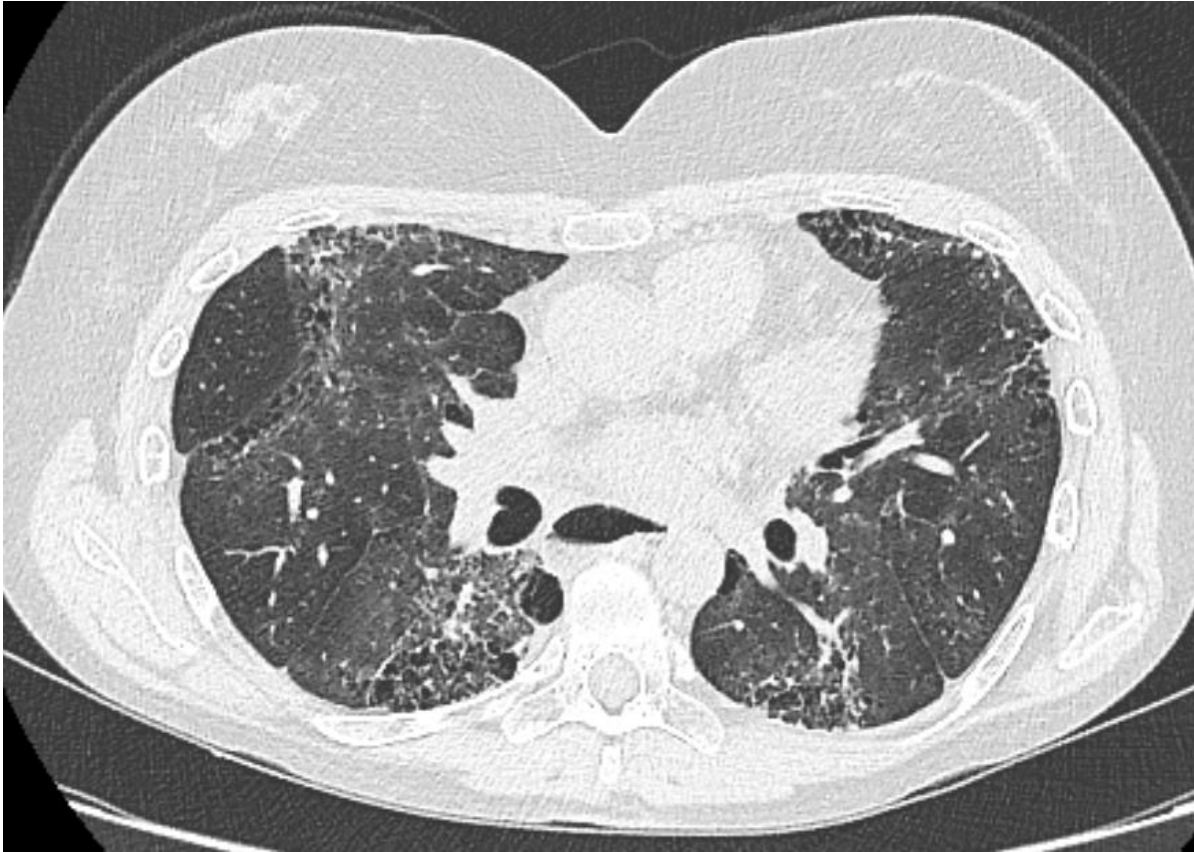


Ευρήματα HRCT



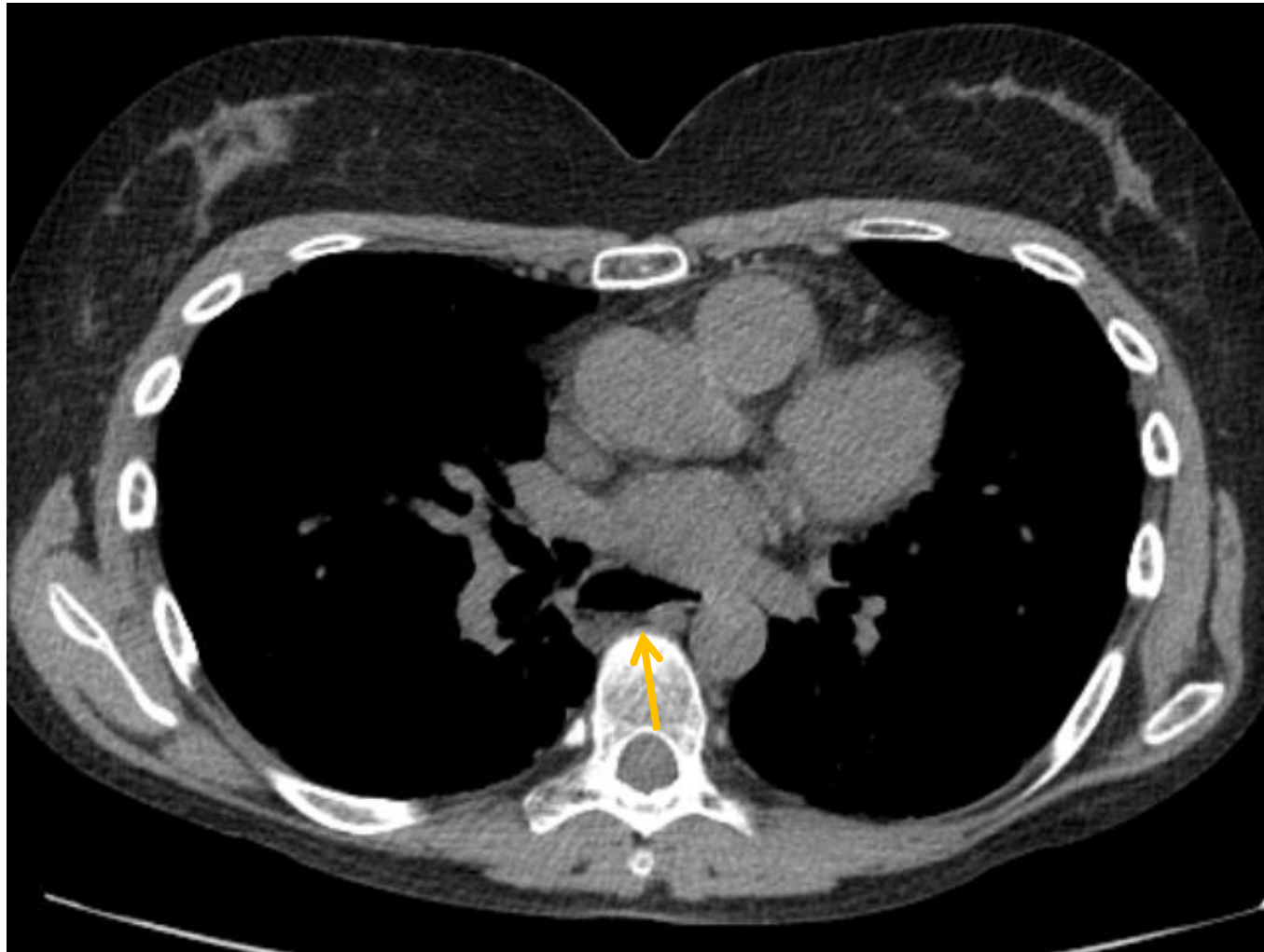


Ευρήματα HRCT





Ευρήματα HRCT



RESEARCH

Open Access



Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease

Franck F. Rahaghi^{1*}, Vivien M. Hsu², Robert J. Kaner³, Maureen D. Mayes⁴, Ivan O. Rosas⁵, Rajan Sagar⁶, Virginia D. Steen⁷, Mary E. Streck⁸, Elana J. Bernstein⁹, Nitin Bhatt¹⁰, Flavia V. Castelino¹¹, Lorinda Chung¹², Robyn T. Domsic¹³, Kevin R. Flaherty¹⁴, Nishant Gupta¹⁵, Bashir Kahaleh¹⁶, Fernando J. Martinez³, Lee E. Morrow¹⁷, Teng Moua¹⁸, Nina Patel^{9,19}, Oksana A. Shlobin²⁰, Brian D. Southern²¹, Elizabeth R. Volkman⁶ and Dinesh Khanna^{14*}

2019

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease

Oliver Distler, M.D., Kristin B. Highland, M.D., Martina Gahlemann, M.D., Arata Azuma, M.D., Aryeh Fischer, M.D., Maureen D. Mayes, M.D., Ganesh Raghu, M.D., Wiebke Sauter, Ph.D., Mannaig Girard, M.Sc., Margarida Alves, M.D., Emmanuelle Clerisme-Beaty, M.D., Susanne Stowasser, M.D., Kay Tetzlaff, M.D., Masataka Kuwana, M.D., and Toby M. Maher, M.D., for the SENSICIS Trial Investigators*

Screen all systemic sclerosis patients

- Chest auscultation for crackles
- PFTs including spirometry with DL_{CO}
- HRCT chest scans
- Enquire about respiratory symptoms
- Routinely screen for PH and when shortness of breath is not explained by progression of ILD

Treatment criteria

- FVC <80% and any degree of ILD or symptoms
- >20% total lung involvement on HRCT
- >10% total lung involvement on HRCT with abnormal PFTs
- High-risk patients (early diffuse cutaneous disease) with evidence of mild ILD (<10%)
- Worsening HRCT with symptoms or declining PFTs
- May consider exertional desaturation on SpO₂

Treatment paradigm

- Initiate therapy with MMF at 2000–3000 mg/day
- Consider nintedanib for add-on therapy to MMF/CYC
- Use nintedanib in advancing, aggressive or progressive ILD/ following failure of immunosuppressive therapy
- Initiate nintedanib monotherapy in patients with longstanding ILD where immunosuppressive therapy is not recommended
- Consider TCZ for patients with early SSc-ILD with elevated acute-phase reactants and for those unable to continue CYC/MMF/antifibrotics due to adverse effects

Progressive Pulmonary Fibrosis Recent Guidelines

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults

An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Luca Richeldi, Carey C. Thomson, Yoshikazu Inoue, Takeshi Johkoh, Michael Kreuter, David A. Lynch, Toby M. Maher, Fernando J. Martinez, Maria Molina-Molina, Jeffrey L. Myers, Andrew G. Nicholson, Christopher J. Ryerson, Mary E. Strek, Lauren K. Troy, Marlies Wijsenbeek, Manoj J. Mammen, Tanzib Hossain, Brittany D. Bissell, Derrick D. Herman, Stephanie M. Hon, Fayez Kheir, Yet H. Khor, Madalina Macrea, Katerina M. Antoniou, Demosthenes Bouros, Ivette Buendia-Roldan, Fabian Caro, Bruno Crestani, Lawrence Ho, Julie Morisset, Amy L. Olson, Anna Podolanczuk, Venerino Poletti, Moisés Selman, Thomas Ewing, Stephen Jones, Shandra L. Knight, Marya Ghazipura, and Kevin C. Wilson; on behalf of the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Asociación Latinoamericana de Tórax

Definition of PPF

In a patient with ILD of known or unknown etiology other than IPF who has radiological evidence of pulmonary fibrosis, PPF is defined as at least two of the following three criteria occurring within the past year with no alternative explanation*:

- 1 Worsening respiratory symptoms
- 2 Physiological evidence of disease progression (either of the following):
 - a. Absolute decline in FVC $\geq 5\%$ predicted within 1 yr of follow-up
 - b. Absolute decline in DL_{CO} (corrected for Hb) $\geq 10\%$ predicted within 1 yr of follow-up
- 3 Radiological evidence of disease progression (one or more of the following):
 - a. Increased extent or severity of traction bronchiectasis and bronchiolectasis
 - b. New ground-glass opacity with traction bronchiectasis
 - c. New fine reticulation
 - d. Increased extent or increased coarseness of reticular abnormality
 - e. New or increased honeycombing
 - f. Increased lobar volume loss

2/3



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases

K.R. Flaherty, A.U. Wells, V. Cottin, A. Devaraj, S.L.F. Walsh, Y. Inoue, L. Richeldi, M. Kolb, K. Tetzlaff, S. Stowasser, C. Coeck, E. Clerisme-Beaty, B. Rosenstock, M. Quaresma, T. Haeufel, R.-G. Goeldner, R. Schlenker-Herceg, and K.K. Brown, for the INBUILD Trial Investigators*



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
UNIVERSITY OF CRETE

