



Πνευμονική υπέρταση στα ρευματολογικά νοσήματα στον παιδιατρικό πληθυσμό Επίπτωση – στρατηγική αντιμετώπισης - πρόγνωση

Λάμπρος Φώτης MD PhD

- Ακαδημαϊκός Υπότροφος Παιδιατρικής Ρευματολογίας, Γ' Παιδιατρική Κλινική, Εθνικό & Καποδιστριακό Παν. Αθηνών, ΠΓΝ «Αττικόν»
- Consultant Paediatric Rheumatologist, Nottingham University Hospital, UK



Δεν έχω σύγκρουση συμφερόντων

Πνευμονική Υπέρταση

- Μετά την ιδιοπαθή, η πνευμονική υπέρταση αποδίδεται συχνότερα στα νοσήματα του συνδετικού ιστού – αντιστοιχούν στο ~ 30% στους ενήλικες
- Πιο συχνή υποκείμενη αιτία στους ενήλικες είναι το Συστηματικό Σκληρόδερμα
- ΣΕΛ, ΜΝΣΙ, Σύνδρομο Sjögren, ΡΑ

Πολύ πιο σπάνια εκδήλωση σε παιδιά

Ρευματολογικά νοσήματα: Έχει περιγραφεί κυρίως με τη μορφή περιπτώσεων

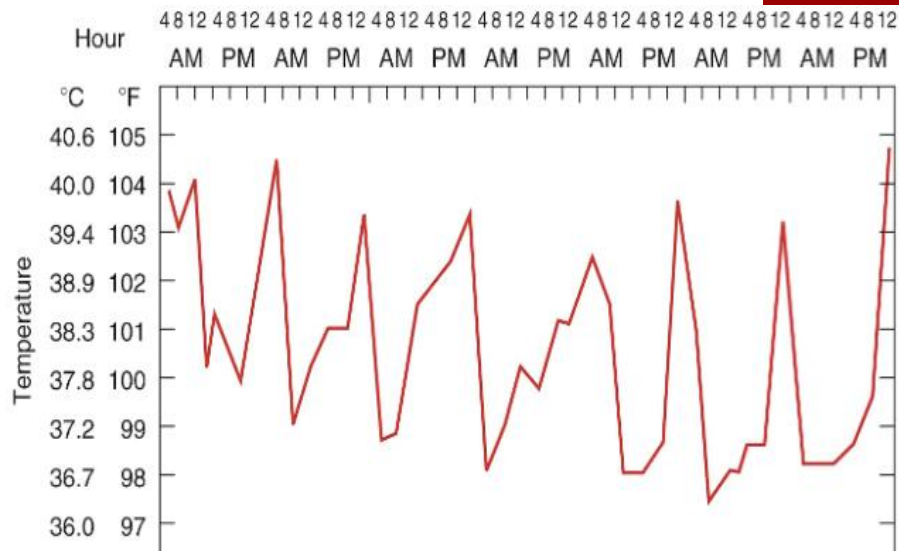
- Συστηματική ΝΙΑ
- ΣΕΛ
- ΝΔΜ
- Συστηματικό Σκληρόδερμα/ΜΝΣΙ
- Ινώδης Μεσοθωρακίτιδα

Συστηματική ΝΙΑ

- 10% ΝΙΑ (1 : 1000 παιδιά)
- Πυρετός (απογευματινός)
- Εξάνθημα με τον πυρετό και το οποίο υποχωρεί όταν υποχωρήσει ο πυρετός

(Κηλιδώδες–Βλατιδώδες, Δίκην Σολωμού, Κνησμός, Δερμογραφισμός)

- Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, αρνητικός RF, υψηλές τιμές φερριτίνης
- Αρθρίτιδα
- Ορογονίτιδα, ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια
- Σύνδρομο Ενεργοποίησης Μακροφάγων (10-30%)



Συστηματική ΝΙΑ

- Πνευμονική υπέρταση - εξαιρετικά σπάνια
- Συχνότερες αναφορές περιστατικών μετά το 2008

Αναδρομική μελέτη:

- 25 ασθενείς (**16 ΡΑΗ**)
- 92% Συστηματικά συμπτώματα – 60% επιβεβαιωμένο ή ισχυρή υποψία Συνδρόμου Ενεργοποίησης Μακροφάγων
- 17 ασθενείς απεβίωσαν (8.8 +/- 11.36 months)



Συστηματική ΝΙΑ

Πιθανός εμπλεκόμενος μηχανισμός:

- IL – 1, IL – 6 αυξημένα στην PAH
- Hereditary PAH - μεταλλάξεις BMPR2
- IL – 6 μειώνει τα επίπεδα BMPR2 (in vitro)
- Μόλις 9 περιστατικά με Acute Onset Still's Disease και Πνευμονική Υπέρταση
- Case report για τη χρήση Tocilizumab σε AOSD



Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

- Επιπολασμός 2-25 ανά 100.000 παιδιά
- Ηλικία έναρξης 12 έτη
- Σπάνια πριν την ηλικία των 5
- Πιο συχνό στα κορίτσια 4.5 - 5 : 1
- ACR criteria (1997)
- SLICC criteria (2012)
- Πιο συχνό σύμπτωμα η κόπωση
- ACR criteria (1997) - 4 από τα 11 για να τεθεί η διάγνωση
 1. Εξάνθημα δίκην πεταλούδας
 2. Δισκοειδές εξάνθημα
 3. Φωτοευαισθησία
 4. Στοματικά έλκη
 5. Αρθρίτιδα
 6. Ορογονίτιδα (περικαρδίτιδα, πλευρίτιδα)
 7. Νεφρική συμμετοχή
 8. Νευρολογικές εκδηλώσεις (ψύχωση, σπασμοί)
 9. Αιματολογικές εκδηλώσεις (αναιμία, θρομβοπενία, λεμφοπενία)
 10. ANA (+)
 11. Θετικά dsDNA, anti-Sm, αντιφωσφολιπιδαιμικά αντισώματα

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος



Non-infectious pulmonary complications of SLE and MCTD¹.

Pulmonary Manifestation	Estimated Prevalence in SLE	Estimated Prevalence in MCTD	Onset	Presenting Signs & Symptoms	Radiographic Findings	Prognosis	Treatment
Pleuritis	50–80%	≤20%	Acute	Pleurisy, dyspnoea, orthopnea, pleural rub	Pleural effusion	Good	NSAIDs, CS
Acute lupus pneumonitis (ALP)	≤10%	N/A	Acute	Dyspnoea, cough, fever, chest pain, pleurisy, hemoptysis; often preceded/associated with infection, hypoxemia	Patchy acinar infiltrates with bibasilar predominance	Poor; mortality up to 50%	CS, PPh, CYC, AZA
Alveolar hemorrhage (AH)	Up to 2%	rare	Acute	Dyspnoea, cough, chest pain, drop in hemoglobin, pleurisy, hypoxemia	Patchy acinar infiltrates with bibasilar predominance	Mortality up to 50%	CS, PPh, CYC, AZA
Acute reversible hypoxemia	<1%		Acute/chronic	Dyspnoea, Low FVC, Low DLCO	Normal	Good	CS
Chronic interstitial pneumonitis	3%	20–50%	Chronic, may be long-term complication of ALP	Dyspnoea, cough, low FVC, low DLCO, fibrosis	CXR: reticular interstitial infiltrates: ground glass, honeycombing	Poor to Good	CS, CYC, AZA
Shrinking lung disease	<1%		Chronic	Dyspnoea, orthopnea, low FVC, low DLCO	Normal or basilar atelectasis, elevated diaphragm	Good	CS
Thromboembolic disease	–	Rare	Acute	Dyspnoea, pleurisy, hemoptysis, fever, pleural rub	CXR – normal or effusion, Spiral CT, ventilation/perfusion scan, D dimer	Variable	Anticoagulation
Pulmonary hypertension	5 to 14%	20–30%	Chronic	Dyspnoea, chest discomfort, right heart failure, pericardial effusion, elevated BNP, low DLCO with stable FVC	CXR – normal or per	Variable	Pulmonary vasodilators (ETRA, prostanoids, 5PDE inhibitors, anticoagulation; CYC and CS in select cases)

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

- Πολυκεντρική αναδρομική μελέτη (Βραζιλία)
- Πνευμονική υπέρταση 17/852
- Οι περισσότεροι εντός διετίας από την έναρξη της νόσου
- Ασυμπτωματικοί ασθενείς με ήπια νόσο
- Αγγειοδιασταλτικά σε 11/17
- 9/17 αναστρέψιμη σε 17.5 μήνες (1 – 40)

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Κατά τη διάγνωση της νόσου:

- Baseline ECHO, ECG, CXR
- PFTs and DLCO

Επανάληψη επί συμπτωματολογίας:

Κόπωση, δύσπνοια, βήχας

(παράγοντες κινδύνου:

ανοσοκαταστολή – λοιμώξεις αναπνευστικού, πνευμονική ίνωση)

- 1 περίπτωση στην οποία η Πνευμονική υπέρταση ήταν η πρώτη κλινική εκδηλώση **Scand J Rheumatol 1997; 26: 325 - 6**

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

■ Θεραπεία

Στεροειδή

Κυκλοφωσφαμίδη, Rituximab

Ανοσοκατασταλτικά (MTX, AZA, MMF)

Αγγειοδιασταλτικά (χορηγούνται σε ασθενείς με πιο σοβαρή ΠΥ)

Νεανική Δερματομυοσίτιδα

- Ετήσια επίπτωση 2-4: 1.000.000 παιδιά
- Οποιαδήποτε ηλικία – Πιο συχνό 5 – 10 ετών
- Πιο συχνό στα κορίτσια 2.7 : 1

Peter and Bohan criteria (1974)

1. Χαρακτηριστικό εξάνθημα

2. Συμμετρική μυϊκή αδυναμία των εγγύς μυϊκών ομάδων (μηρός, ωμική ζώνη)

3. Αυξημένα μυϊκά ένζυμα (AST, ALT, CK, LDH, aldolase) – Επί αυξημένων ηπατικών ενζύμων έλεγχος μυϊκών

4. Βιοψία μυός

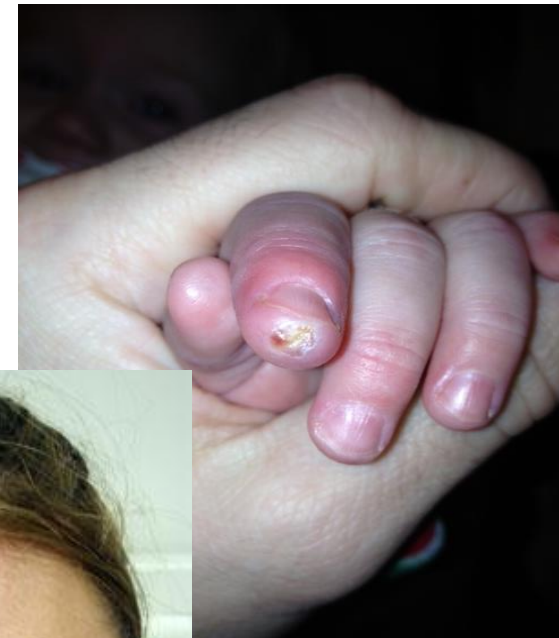
5. Χαρακτηριστικές αλλαγές στο ΗΜΓ

- Ευρήματα μυοσίτιδας στην MRI



Νεανική δερματομυοσίτιδα

- 1,2,3 ΝΔΜ: Δυσλειτουργία του μυοκαρδίου σε ενεργή νόσο (συστολική/διαστολική δυσλειτουργία, low heart rate variability)
- 8 – 10 % Διάμεση πνευμονική νόσος
- Δεν έχει περιγραφεί πνευμονική υπέρταση σε ομάδες ασθενών με ΝΔΜ
- ⁴ Συνιστάται ECG και ECHO κατά τη διάγνωση (expert opinion) και επανάληψη σε ασθενείς με αυξημένη ενεργότητα νόσου



1. Rheumatology 2014; 53: 2214 - 2222
2. Rheumatology 2016; 55: 535 - 543
3. Ann Rheum Dis 2014 Oct; 73: 1805 -10
4. Ann Rheum Dis 2017 Feb; 76: 329 - 340

Συστηματική Σκλήρυνση

- Περιορισμένη (CREST) ή **διάχυτη**
- Επίπτωση 0.27 ανά 1.000.000 παιδιά/έτος
- Σκλήρυνση δέρματος εγγύς των μετακαρπιοφαλαγγικών αρθρώσεων
- Raynaud
- Σκληροδακτυλία, έλκη των δακτύλων
- Τριχοειδικές μεταβολές της ονυχοφόρου φάλαγγας
- Τηλαγγειακτασίες
- Anti - centromere, Anti-Topoisomerase I (anti-Scl-70), anti-RNA polymerase III
- Εκδηλώσεις από το αναπνευστικό (διάμεση πνευμονική νόσο, υπέρταση)

MAJOR CRITERION	Sclerosis/induration of the skin proximal to MCP	
MINOR CRITERIA	• Skin	Sclerodactyly
	• Vascular	Raynaud phenomenon
		Nailfold capillary abnormalities
		Digital tip ulcers
	• Gastrointestinal	Dysphagia
		Gastroesophageal reflux
	• Renal	Renal crisis
		New-onset arterial hypertension
	• Cardiac	Arrhythmias
		Heart failure
	• Respiratory	Pulmon fibrosis (HRCT/X-ray)
		DL _{CO}
		Pulmonary hypertension
	• Musculoskeletal	Tendon friction rubs
		Arthritis
		Myositis
	• Neurological	Neuropathy
		Carpal tunnel syndrome
	• Serology	Antinuclear antibodies
		SSc selective autoantibodies (anticentromere, anti-topoisomerase I, anti-fibrillarin, anti-PM-Scl, anti-fibrillin or anti-RNA polymerase I or III)

Συστηματική Σκλήρυνση

Καρδιακή συμμετοχή

- ¹ Αρρυθμίες (10%), Καρδιακή ανεπάρκεια (7%), Περικαρδίτιδα (10%)

Πνευμονική συμμετοχή

- ¹ Πνευμονική υπέρταση (7%)
διάμεση πνευμονική νόσο
- ² Πνευμονική υπέρταση λιγότερο συχνή (ενήλικες 15%)
- ¹ Εκδήλωση εντός 2 ετίας

- ² Ίδια συχνότητα καρδιακής συμμετοχής και πνευμονικής ίνωσης
- Λιγότερο συχνή σπλαγχνική συμμετοχή σε σχέση με τους ενήλικες
- Πιο συχνές οι δερματικές και αρθρικές αρθρώσεις

³ Ετήσιος έλεγχος

- Σπироμέτρηση, DLCO (CXR, HRCT)
- ECHO (BNP, NT proNP)

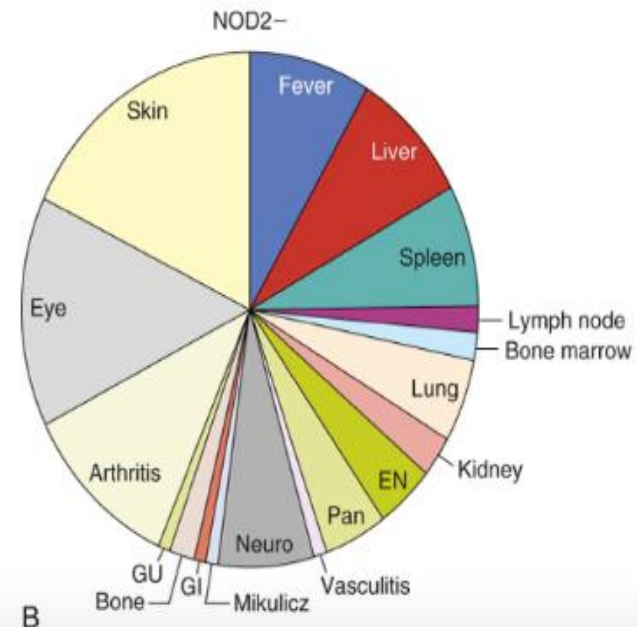
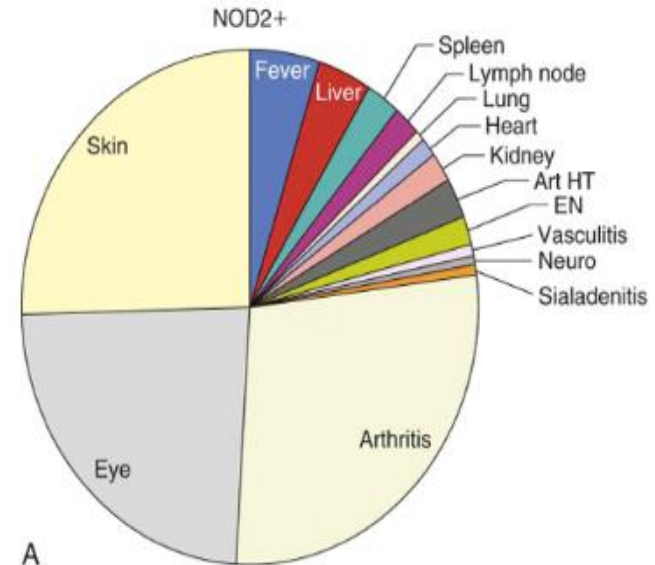
1. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3971–3978

2. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2422

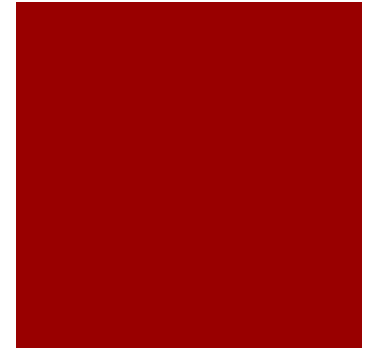
3. *Eur Heart J.* 2016 Jan 1;37(1):67-119

Σαρκοείδωση

- Επίπτωση 0.3/100.000 παιδιά ανά έτος
- NOD2 (Early Onset Sarcoidosis ή Blau Syndrome)
 - Αρθρίτιδα, ραγοειδίτιδα, δερματικές εκδηλώσεις
- Στα παιδιά είναι σπάνιες οι αλλοιώσεις στους πνεύμονες/πυλαία λεμφαδενοπάθεια
- Ραγοειδίτιδα (Πανοφθαλμίτιδα)
- Βιοψία Χαρακτηριστικό Κοκκίωμα
- ACE μη ειδικό
- Περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, διαταραχές της αγωγιμότητας
- Στεροειδή, MTX, anti - TNF



Ινώδης Μεσοθωρακίτιδα (Fibrosing Mediastinitis)



- Υπερπλασία κολλαγόνου και ινώδους ιστού στο μεσοθωράκιο
- Πνευμονική υπέρταση, δύσπνοια, αιμόπτυση

Αίτια:

- TB, άτυπα μυκοβακτηρίδια, ασπέργιλος, Histoplasmosis
- Κακοήθειες
- Σαρκοείδωση, Behcet's, ANCA αγγειίτιδα
- IgG4 – σχετιζόμενη νόσος

IgG4 – σχετιζόμενη νόσος

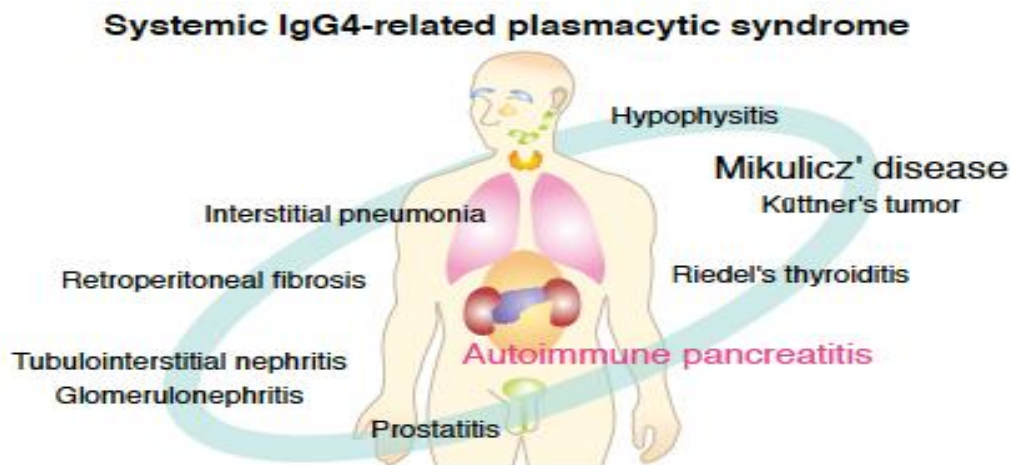
Ομάδα διαταραχών:

1. Διόγκωση των προσβεβλημένων οργάνων (tumor like)
2. Λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση από IgG4 πλασματοκύτταρα, ίνωση με χαρακτηριστική διάταξη των κυττάρων(σπειροειδή), εικόνα αποφρακτικής φλεβίτιδας/αρτηρίτιδας
3. Αυξημένες τιμές IgG4

Ινώδης μεσοθωρακίτιδα

3/15 Περιστατικά Ινώδους μεσοθωρακίτιδας ιστολογικά πληρούσαν τα κριτήρια της IgG4 σχετιζόμενης νόσου

Int J Rheumatol. 2012; 2012: 207056



Θεραπευτικές Επιλογές

Κορτικοστεροειδή
MMF
Rituximab

ANCA αγγειίτιδες

(GPA, MPA)

Μπορεί να υπάρξει αγγειιτιδική
προσβολή της πνευμονικής αρτηρίας

Μεμονωμένες περιπτώσεις

Σε διεθνή βάση καταγραφής δεν έχει
καταγραφεί η πνευμονική υπέρταση
στα συμπτώματα των παιδιατρικών
ασθενών

Comparing Presenting Clinical Features in 48 Children With
Microscopic Polyangiitis to 183 Children Who Have
Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's)

An ARChive Cohort Study

Arthritis Rheum 2016 Oct ; 68 (10): 2514 - 26

Σύνδρομο Sjögren

ΠΥ σπάνια στους ενήλικες

Μόνο 1 περιστατικό έχει
περιγραφεί σε παιδιατρικό
ασθενή

Πρώτη εκδήλωση της
νόσου

J Clin Rheumatol 2007; 13: 276 - 277

Ευχαριστώ!!!



Washington University School of Medicine in St. Louis



Nottingham University Hospitals
NHS Trust



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΑΤΤΙΚΟΝ

