ОБЗОРИ
REVIEWS

ИНТЕРСТИЦИАЛНА ПНЕВМОНИЯ С АВТОИМУННА ХАРАКТЕРИСТИКА: КАКВО ЗНАЕМ ДО МОМЕНТА?

Вл. Бояджиева, Н. Стоилов, М. Иванова, Р. Стоилов

Клиника по ревматология, УМБАЛ "Св. Ив. Рилски", Медицински университет – София

INTERSTITIAL PNEUMONIA WITH AUTOIMMUNE FEATURES – WHAT DO WE KNOW?

V. Boyadzhieva, N. Stoilov, M. Ivanova, R. Stoilov

Clinic of Rheumatology – University Hospital "Sv. Ivan Rilski", Medical University – Sofia

Резюме. През последните години вниманието на специалистите пулмолози и ревматолози е фокусирано върху връзката между интерстициалната белодробна болест (ILD) и системните заболявания на съединителната тъкан (CTD). Изработването на прецизни критерии се превърна в основна цел поради нарастващия брой пациенти с диагностицирана ILD, разнообразие от антитела и признаци, характерни за различни ревматични болести. Диагностицирането на интерстициална белодробна болест, асоциирана със системно заболяване на съединителната тъкан, както и идентифицирането на идиопатична интерстициална пневмония, са все още предизвикателство поради множеството нозологични единици, при които се срещат, и значителната хетерогенност във фенотипа на заболяването между различните популации. Имунологичните изследвания играят важна роля за разпознаването на подлежащо CTD при пациентите с ILD, особено при наличие на дискретно кожно, ставно или мускулно ангажиране. Въпреки това липсва изграден алгоритъм или консенсус по въпроса с кои имунологични изследвания трябва да се започне диагностичният процес. През 2015 г. European Respiratory Society/American Thoracic Society приема термина „интерстициална пневмония с автоимунна характеристика“ за класифициране на пациентите, които са клинично неопределени и не могат да бъдат включени в никаква група. Предложените класификационни критерии бяха обсъждани задълбочено от мултидисциплинарни екипи, но и към настоящия момент все още подлежат на широка дискусия и се актуализират с времето.

Ключови думи: интерстициална белодробна болест, идиопатична интерстициална пневмония, системни заболявания на съединителната тъкан, класификация

Abstract. In recent years, the attention of pulmonologists and rheumatologists was focused on the link between interstitial lung disease (ILD) and systemic connective tissue disease (CTD). The development of precise criteria has become a major aim due to the growing number of patients diagnosed with ILD, the variety of antibodies, and characteristic features of various rheumatic diseases. Diagnosing interstitial lung disease associated with systemic connective tissue disease, as well as identifying idiopathic interstitial pneumonia, is still a challenge due to the many nosological units in which there is significant heterogeneity in the disease phenotype between different populations. Immunological tests play an important role in the recognition of underlying CTD in patients with ILD, especially in the presence of discrete skin, joint, or muscle involvement. However, there is no algorithm or consensus to determine which immunological tests should start the diagnostic process. For the aforementioned reasons, in 2015, the European Respiratory Society/American Thoracic Society proposed the term "autoimmune interstitial pneumonia" to classify patients who are clinically indeterminate and cannot be included in any group. The proposed classification criteria have been thoroughly discussed by multidisciplinary teams, but are still subject to wide discussion and are updated over time.

Key words: interstitial lung disease, idiopathic interstitial pneumonia, systemic connective tissue diseases, classification

ВЪВЕДЕНИЕ

Дифузните паренхимни белодробни заболявания протичат с възпаление и/или фиброза на белите дробове. Поради сходната клинична картина, радиографски признаци, физиологични или патологични прояви често се класифицират в една група като интерстициални белодробни заболявания (ILD) [1, 2, 3]. Те представляват хетерогенна група, при която болестният процес може да бъде иницииран от различни фактори на околната среда, професионални вредности, саркоидоза, белодробна хистиоцитоза, лимфангиолейомиоматоза, системни заболявания на съединителната тъкан и значително по-рядко – системни вакулити [4]. Диагностицирането на първичните интерстициални пневмонии изисква изключването на известните причини, тъй като това влияе както върху лечението, така и върху прогнозата [5, 6, 7].

Част от системните ревматични заболявания протичат с интерстициално белодробно заболяване. Възможни са три варианта: 1) интерстициално белодробно заболяване при пациенти с вече доказано системно ревматично заболяване; 2) системно ревматично заболяване, което дебютира с интерстициално белодробно заболяване и 3) интерстициално белодробно заболяване с дискретни прояви на системно ревматично заболяване, за което липсват достатъчно критерии, за да може със сигурност да се постави диагнозата.

Една от добре познатите клинични прояви на системните заболявания на съединителната тъкан (CTD) е интерстициалната пневмония. Най-често тя възниква в контекста на установена CTD, но не са рядкост и случаите, при които интерстициалната пневмония е първата и вероятно единствената проява на иначе окултна CTD [8-11]. Идентифицирането на подлежащото системно заболяване на съединителната тъкан е предизвикателство, особено в случаите, когато една от първите прояви на болестта е идиопатична интерстициална пневмония (IIP) [12-18]. Основната причина са неясните граници между CTD-ILD и IIP. Към момента няма общоприет подход за оценка на такива пациенти, но според настоящите международни препоръки е задължително да се изключи системно заболяване на съединителната тъкан, за да се приеме диагнозата идиопатична интерстициална пневмония [2, 19].

Съвсем наскоро European Respiratory Society/American Thoracic Society предложи термина „интерстициална пневмония с автоимунна харак-

INTRODUCTION

Diffuse parenchymal lung disease occurs with inflammation and/or fibrosis of the lungs. Due to the similar clinical picture, radiographic signs, physiological or pathological manifestations, they are often classified in one group as interstitial lung diseases (ILD) [1, 2, 3]. They represent a heterogeneous group in which the disease process can be initiated by various environmental factors, occupational hazards, sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, systemic connective tissue diseases, and much less frequently, systemic vasculitis [4]. The diagnosis of primary interstitial pneumonia requires the exclusion of known causes, as this affects both treatment and prognosis [5, 6, 7].

Some systemic rheumatic diseases occur with interstitial lung disease. Three options are possible: 1) interstitial lung disease in patients with already proven systemic rheumatic disease; 2) systemic rheumatic disease that debuts with interstitial lung disease and 3) interstitial lung disease has discrete manifestations of systemic rheumatic disease for which there are insufficient criteria to be able to make a definite diagnosis.

One of the well-known clinical manifestations of systemic connective tissue disease (CTD) is interstitial pneumonia. It most often occurs in the context of established CTD, but it is not uncommon for interstitial pneumonia to be the first and probably the only manifestation of an otherwise occult CTD [8-11]. Identifying the underlying systemic connective tissue disease is a challenge, especially in cases where one of the first manifestations of the disease is idiopathic interstitial pneumonia (IIP) [12-18]. The main reason is the vague boundaries between CTD-ILD, and IIP. There is currently no generally accepted approach to the assessment of such patients, but according to current international recommendations, it is mandatory to rule out systemic connective tissue disease in order to accept the diagnosis of idiopathic interstitial pneumonia [2, 19].

Most recently, the European Respiratory Society/American Thoracic Society proposed the term „Interstitial pneumonia with autoimmune features“

теристика“ – ИПАХ (Interstitial pneumonia with autoimmune features – IPAF) за класифициране на пациентите, които са клинично неопределени и не могат да бъдат включени в никаква група [4, 20]. За целта са създадени класификационни критерии, които са динамични и се актуализират с времето. По литературни данни пациентите с IPAF са 7,3-34,1% от пациентите с интерстициална белодробна болест [4].

Критериите за IPAF се променят динамично, като основните изменения са свързани с редовното актуализиране на съществуващите класификационни критерии за CTD и още по-честото идентифициране на нови биомаркери. Най-важният ефект от тези критерии е идентифицирането на сива зона на недобре дефинирани ревматични състояния, например антисинтетазния синдром (ASSD) [21, 22].

След търсене в електронните бази данни за научна литература PubMed, Medline и Scopus са идентифицирани 35 научни публикации, които използват ключовите думи: интерстициална пневмония с автоимунна характеристика, интерстициална белодробна болест, класификационни критерии. Общо са включени 26 публикации, които са излезли от печат през периода 2010-2019 година. Девет са елиминирани поради неизпълнение на посочените критерии. Обсъдени са основните резултати, изводи и препоръки на авторите в подбраните публикации по темата. Отделено е специално внимание на приетите критерии за IPAF от European Respiratory Society/American Thoracic Society.

КЛАСИФИКАЦИОННИ КРИТЕРИИ ЗА IPAF

European Respiratory Society/American Thoracic Society сформира международна работна група от 13 членове, седем от които пулмолози, четирима – ревматолози, един – рентгенолог и един – белодробен патолог, с оглед изготвянето на Консенсус и придружаващата го номенклатура и класификация на пациентите с предполагаема интерстициална белодробна болест, асоциирана със заболявания на съединителната тъкан (CTD-ILD). Изготвеното становище предлага: 1) нов термин – интерстициална пневмония с автоимунна характеристика (IPAF), с цел да се опишат пациентите с ILD и комбинацията от клинични, серологични и/или белодробни морфологични характеристики, които предполагаемо произтичат от основното системно автоимунно заболяване, но не отговарят на текущите критерии, характеризиращи CTD; 2) описание на предложените критерии за класификация за IPAF [4].

(IPAF) to classify patients who are clinically indeterminate and cannot be included in any group [4, 20]. To this end, classification criteria have been developed that are dynamic and updated over time, with IPAF accounting for 7.3% to 34.1% of patients with interstitial lung disease [4].

In addition, the IPAF criteria are changing dynamically, with major changes related to the regular updating of existing CTD classification criteria and the even more frequent identification of new biomarkers. The most important effect of these criteria is the identification of a grey area of poorly defined rheumatic conditions, for example – anti-synthetase syndrome (ASSD) [21, 22].

We searched the electronic databases for scientific literature PubMed, Medline, and Scopus and identified 35 scientific publications that use the keywords: interstitial pneumonia with autoimmune characteristics, interstitial lung disease, classification criteria. A total of 26 publications that were published during the period 2000-2019 are included. Nine were eliminated due to non-compliance with the specified criteria. The main results, conclusions, and recommendations of the authors in the selected publications on the topic are discussed. Special attention is paid to the IPAF criteria adopted by the European Respiratory Society/American Thoracic Society.

IPAF CLASSIFICATION CRITERIA

The European Respiratory Society/American Thoracic Society formed an international working group of 13 members, seven of whom were pulmonologists, four rheumatologists, one radiologist, and one lung pathologist, with a view to drawing consensus and the accompanying nomenclature and classification of patients with suspected interstitial lung disease – connective tissue disease (CTD-ILD). The draft opinion proposes the following: 1) a new term „interstitial pneumonia with autoimmune features“ (IPAF) in order to describe patients with ILD and the combination of clinical, serological and/or pulmonary morphological features that are thought to result from the underlying systemic autoimmune disease, but do not meet the current criteria characterizing CTD; and 2) a description of the proposed IPAF classification criteria [4].

За диагностициране на пациент с IPAF е необходимо да бъде доказана интерстициална пневмония чрез компютърна томография с висока разделителна способност (HRCT) и/или чрез хирургична белодробна биопсия. Препоръчва се чрез задълбочена клинична оценка да бъдат изключени всички известни причини за интерстициална пневмония. Пациентите не трябва да изпълват критериите за определена болест на съединителната тъкан [4].

Класификационните критерии включва комбинация от характерни признаци (представени в таблица 1) от три области:

- 1. Клинична област, състояща се от специфични екстраторакални признаци;
- 2. Серологична област, състояща се от специфични автоантитела;
- 3. Морфологична област, състояща се от специфични белодробни изображения, хистопатологични или белодробни физиологични характеристики.

Трябва да бъде наличен поне един признак от поне две области, за да може да бъде приета диагнозата IPAF.

To diagnose a patient with IPAF, interstitial pneumonia must be demonstrated by high-resolution computed tomography (HRCT) and/or by surgical lung biopsy. It is recommended that all known causes of interstitial pneumonia should be excluded by in-depth clinical evaluation. Patients should not meet the criteria for a particular connective tissue disease [4].

The classification criteria include the presence of a combination of features (presented in Table 1) in three areas:

- 1. Clinical domain consisting of specific extrathoracic features;
- 2. Serological domain consisting of specific autoantibodies;
- 3. Morphological domain consisting of specific lung images, histopathological, or pulmonary physiological characteristics.

At least one indication of at least two areas must be available for an IPAF diagnosis to be accepted.

Таблица 1. Класификационни критерии за интерстициална пневмония с аутоимунна характеристика, дефинирани от European Respiratory Society/American Thoracic Society [4]

Table 1. Classification criteria for interstitial pneumonia with autoimmune features according to the European Respiratory Society/American Thoracic Society [4]

Clinical domain
1. Distal digital fissuring (i.e. "mechanic hands")
2. Distal digital tip ulceration
3. Inflammatory arthritis or polyarticular morning joint stiffness ≥ 60 min
4. Palmar telangiectasia
5. Raynaud's phenomenon
6. Unexplained digital oedema
7. Unexplained fixed rash on the digital extensor surfaces (Gottron's sign)
Serologic domain
1. ANA ≥ 1:320 titre, diffuse, speckled, homogeneous patterns or
a. ANA nucleolar pattern (any titre) or
b. ANA centromere pattern (any titre)
2. Rheumatoid factor ≥ 2× upper limit of normal
3. Anti-CCP
4. Anti-dsDNA
5. Anti-Ro (SS-A)
6. Anti-La (SS-B)
7. Anti-ribonucleoprotein
8. Anti-Smith
9. Anti-topoisomerase (Scl-70)
10. Anti-tRNA synthetase (e.g. Jo-1, PL-7, PL-12; others are: EJ, OJ, KS, Zo, tRS)

11. Anti-PM-Scl
12. Anti-MDA-5
Morphologic domain
1. Suggestive radiology patterns by HRCT:
a. Non-specific interstitial pneumonia (NSIP)
b. Organising pneumonia (OP)
c. NSIP with Organising pneumonia overlap
d. Lymphoid Interstitial Pneumonia (LIP)
2. Histopathology patterns or features by surgical lung biopsy:
a. NSIP
b. OP
c. NSIP with OP overlap
d. LIP
e. Interstitial lymphoid aggregates with germinal centres
f. Diffuse lymphoplasmacytic infiltration (with or without lymphoid follicles)
3. Multi-compartment involvement (in addition to interstitial pneumonia):
a. Unexplained pleural effusion or thickening
b. Unexplained pericardial effusion or thickening
c. Unexplained intrinsic airways disease# (by PFT, imaging or pathology)
d. Unexplained pulmonary vasculopathy

КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С IPAF

В тази област са включени специфични клинични признаци, предполагащи съществуването на СТД. Макар че те са специфични находки, тяхното присъствие само по себе си не позволява диагностицирането на определено системно заболяване на съединителната тъкан. Феноменът на Рейно, палмарните телеангиектазии, дисталните улцерации на пръстите и дигиталният оток са специфични физически находки, които често се наблюдават при системна склероза [23, 24, 25], но рядко се наблюдават при IIP [4].

Други специфични симптоми са напукванията на пръстите на ръцете („ръце на механик“) (фиг. 1) и фиксираният обрив на екстензорни повърхности на пръстите (признак на Готрон) – отличителен белег на антисинтезния синдром или на системния склеромиозит, които се асоциират с положителни анти-PM-Scl [18, 26-33].

Фиг. 1. „Ръце на механик“ при пациент с IPAF (собствен случай)

Fig. 1. Mechanic's hands in a patients with IPAF (own case)

Капиляроскопията намира приложение в случаите на установен феномен на Рейно с оглед доказване на неспецифични промени, които биха могли да имат предиктивна стойност за развитие на системно заболяване на съединителната тъкан [4, 34].

Възпалителната артропатия (артрит) е включена като критерий за IPAF и се характеризира със симптоми или признаци на синовит на периферните стави. Въпреки това артралгиите в ставите самостоятелно не са включени като критерий поради липсата на специфичност. Други

CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH IPAF

Specific clinical signs suggestive of CTD are included in this area. Although they are specific findings, their presence alone does not allow the diagnosis of a specific systemic connective tissue disease. Raynaud's phenomenon, palmar telangiectasias, distal finger ulcers, and digital edema are specific physical findings that are commonly observed in systemic sclerosis [23, 24, 25] but are rarely seen in IIP [4].

Other specific symptoms are cracks on the fingers („mechanic's hands“) (Figure 1) and a fixed rash on the extensor surfaces of the fingers (Gottron's sign) – which is a hallmark of anti-synthetase syndrome or systemic scleromyositis, which are associated with positive anti-PM-Scl [18, 26-33].

Capillaroscopy finds application in cases of established Raynaud's phenomenon in order to prove non-specific changes that could have a predictive value for the development of systemic connective tissue disease [4, 34].

Inflammatory arthropathy (arthritis) is included as a criterion for IPAF and is characterized by symptoms or signs of synovitis of the peripheral joints. However, arthralgias in the joints alone are not included as a criterion due to a lack of specificity. Other non-specific features, such as alopecia,

неспецифични характеристики, като алопеция, фоточувствителност, язви в устата, загуба на тегло, сика синдром, миалгия или артралгия, също не фигурират в клиничния домейн.

Като цяло пациентите с CTD-ILD са жени в по-млада възраст, непушачи, в сравнение с тези с идиопатична интерстициална пневмония [23]. Демографските характеристики, които могат да бъдат по-често срещани при CTD, не са включени в новите критерии, предвид липсата на специфичност [4].

В идеалния случай оценката за екстраторакалните характеристики се осъществява чрез обстойна анамнеза и физикален преглед, извършен от добре подготвени клиницисти, включително ревматолози, и не се основава единствено на самооценка (например самооценяващ въпросник) [4].

СЕРОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С IPAF

В този домейн са включени специфични циркулиращи автоантитела (за които е известно, че са свързани с CTD), оценени като част от оценката на пациента с предполагаема IIP. По-малко специфични серологични маркери, като нискотитърни антинуклеарни антитела (ANA), ревматоиден фактор с нисък титър (RF), скорост на утаяване на еритроцитите, C-реактивен протеин или креатин фосфокиназа, не са включени в критериите [4].

За ANA позитивност с дифузен, хомогенен или петнист имунофлуоресцентен образ се изисква титър най-малко 1:320, тъй като това е в съответствие с повечето експертни указания за изследване на ANA [35]. Ниските титри на ANA с тези модели на "светене" са изключени, тъй като нискотитърна ANA позитивност е налице при много неревматични пациенти и дори при „здрави“ контролни популации, особено при възрастните хора [35-38]. Независимо от титъра, ANA позитивността с нуклеоларен или с центромерен тип на "светене" е включена като IPAF критерий. Всеки от двата модела притежава силна асоциация със системна склероза [4, 35]. При липса на други признаци обаче нито единия, нито другият модел на светене са диагностични за системна склероза. В съответствие с настоящите насоки за изследване на ANA предпочитаният метод за анализ е чрез непряка имунофлуоресценция [39], която позволява да се оценят титърът на ANA и моделът на имунофлуоресцентния образ. Изследването на ANA по метода ELISA е по-малко надеждно поради фалшивоотрицателния резултат.

photosensitivity, oral ulcers, weight loss, sicca syndrome, myalgia, or arthralgia, also do not appear in the clinical domain.

In general, patients with CTD-ILD are younger women, non-smokers, compared to those with idiopathic interstitial pneumonia [23]. Demographic characteristics, which may be more common in CTD, are not included in the new criteria, given the lack of specificity [4].

Ideally, the assessment of extrathoracic characteristics is performed through a detailed medical history and physical examination by well-trained clinicians, including rheumatologists, and it is not based solely on self-assessment (e.g., a self-assessment questionnaire).

SEROLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH IPAF

This domain includes specific circulating autoantibodies (known to be associated with CTD), evaluated as part of the assessment of the patient with suspected IIP. Less specific serological markers, such as low titers of antinuclear antibodies (ANA), rheumatoid factor with low titer (RF), erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein or creatine phosphokinase, are not included in the criteria [4].

For ANA positivity with a diffuse, homogeneous, or speckled staining pattern, a titer of at least 1:320 is required, as this is in line with most expert guidelines for ANA testing [35]. Low ANA titers with these staining models are excluded, as low-titer ANA positivity is present in many non-rheumatic patients and even in „healthy“ control populations, especially in the elderly [35-38]. Regardless of the titer, ANA positivity with a nucleolar or centromere staining pattern is included as an IPAF criterion. Each of the two patterns has a strong association with systemic sclerosis [4, 35]. In the absence of other signs, however, neither staining is diagnostic of systemic sclerosis. In accordance with the current guidelines for the study of ANA, the preferred method of analysis is by indirect immunofluorescence [39], which allows the assessment of the ANA titer and staining pattern. ELISA analysis for ANA testing is less reliable due

тат, който често се получава в подгрупите на пациенти със системна склероза [40].

Поради възможност за грешка в диагнозата при отчитане на ниски титри на ANA, са посочени конкретни изисквания към типа имунофлуоресцентен образ и титъра на антителата в серологичния домейн. Само високите RF стойности (определени като по-големи или равни на два пъти горната граница на нормалната) отговарят на критериите за IPAF. Слабоположителен RF присъства при много неревматични пациенти, а нерядко и при някои „здрави“ индивиди [36-38].

За останалите циркулиращи автоантитела, които са посочени в серологичния домейн, всяка стойност над горната граница на нормата се счита за положителна серология. Признава се, че в клиничната практика може да има серологично изследване, повтаряемо поради различни причини, например, когато титърът на автоантитела е гранично положителен. Въпреки това за целите на критериите на IPAF повторни серологични тестове не се изискват, ако са положителни.

Литературните данни съобщават за наличие на антинеутофилни цитоплазмени антитела (ANCA) при пациенти с изолирана интерстициална белодробна болест [22, 41, 42]. Въпреки това тази група пациенти не удовлетворяват нито критериите за класификация на васкулитите, нито тези за IPAF, но със сигурност дават основание да се приеме аутоимунно медирана ILD. Предстои доизясняване дали тази група болни ще бъдат включени към критериите за IPAF, дори и при известен риск при евентуална прогресия на болестта да бъде диагностициран ANCA-асоцииран васкулит [22]. Sambataro и колектив предлагат описаният вид пациенти да бъдат изключени от класификацията за IPAF [43]. Към настоящия момент няма единно мнение по този въпрос, поради което в бъдеще тази група заболявания чака да бъде по-ясно дефинирана чрез мултидисциплинарен подход.

Sambataro et al. правилно предлагат ревматолозите и пулмολозите да споделят своя опит, за да оптимизират класификацията на пациентите, засегнати от CTD и ILD, както и всички аутоимунни състояния, които потенциално са в основата на ILD [43]. Освен това заслужава да се отбележи, че критериите за класификация на IPAF включват ILD с антитела като anti-MDA5 и PM-Scl, но не и anti-Ku и anti-Th-To. През последните години се утвърди становището, че anti-MDA5 антителата са специфични за миозит автоантитела, свързани с появата на бързопрогресираща интерстици-

to the false-negative result that is often obtained in subgroups of patients with systemic sclerosis [40].

Due to the possibility of error in the diagnosis when reporting low titers of ANA, specific requirements for the type of staining and the titer of antibodies in the serological domain are indicated. Only high RF values (defined as greater than or equal to twice the upper limit of normal) meet the IPAF criteria. Weakly positive RF is present in many non-rheumatic patients, and not infrequently in some „healthy“ individuals [36-38].

For other circulating autoantibodies that are listed in the serological domain, any value above the upper limit of normal is considered positive serology. It is recognized that in clinical practice, there may be a repeat serological test for various reasons, such as when the autoantibody titer is borderline positive. However, for the purposes of the IPAF criteria, repeated serological tests are not required if positive.

Literature reports the presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with isolated interstitial lung disease [22, 41, 42]. However, this group of patients did not meet the criteria for the classification of vasculitis or those for IPAF, but certainly gave grounds to accept autoimmune-mediated ILD. It remains to be decided whether this group of patients will be included in the IPAF criteria, even at some risk of ANCA-associated vasculitis being diagnosed with possible disease progression [22]. Sambataro and colleagues suggest that the type of patients described above to be excluded from the IPAF classification [43]. There is currently no consensus on this issue, which is why, in the future, this group of diseases is waiting to be more clearly defined through a multidisciplinary approach.

Sambataro et al. correctly suggest that rheumatologists and pulmonologists should share their experience in order to optimize the classification of patients affected by CTD and ILD, as well as any autoimmune conditions that are potentially underlying ILD [43]. Furthermore, it is worth noting that the IPAF classification criteria include ILD with antibodies such as anti-MDA5 and PM-Scl, but not anti-Ku and anti-Th-To. In recent years, it has been suggested that anti-MDA5 antibodies are specific for myositis autoantibodies associat-

ална белодробна болест, която сериозно повлиява преживяемостта на пациентите (40-55% след 6 месеца) [43, 44]. Поради тази причина класификацията на тези гранични състояния в IPAF предизвиква опасения не само защото това може да доведе до грешен подбор на пациентите при включване в клиничните изпитвания, но и защото може да заблуди терапевтичния подход. Тази област се усложнява допълнително от факта, че случаите не могат да бъдат класифицирани като полимиозит или дерматомиозит, тъй като новите класификационни критерии на American College of Rheumatology (ACR)/European League against Rheumatism (EULAR) не включват анти-MDA5 антитела, като по този начин се изключват ранните форми на миозит при пациентите. Освен това новите критерии изискват повече от 6 месеца продължителност на заболяването преди прилагането им, а те не включват ILD сред идентифицираните признаци [45]. При анти-MDA5 позитивни пациенти ранната диагноза е решаваща и е почти невъзможно да се изчака периодът от 6 месеца поради бързата прогресия на белодробните промени, които често водят до тежка дихателна недостатъчност.

МОРФОЛОГИЧНИ ПРОМЕНИ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С IPAF

Морфологичният домейн се състои от три секции:

1) модели на интерстициална пневмония, установени чрез HRCT изображения;

2) хистопатологични характеристики, идентифицирани чрез хирургична биопсия на белия дроб, или доказателство за допълнително ангажиране на белите дробове чрез диагностични образни изображения, хистопатологични находки, дясна сърдечна катетеризация (RHC) или изследване на белодробната функция.

3) различни структури (в допълнение към интерстициалната пневмония): неочакван плеврален излив или удебеляване на плеврата; неочакван перикарден излив или удебеляване на перикарда; необяснимо заболяване на вътрешните дихателни пътища (доказано чрез ФИД, образна диагностика или патология); неочаквана белодробна васкулопатия.

Радиологичните модели, включени в критериите за IPAF, са неспецифична интерстициална пневмония (NSIP), организирана пневмония (OP), NSIP с OP и лимфоцитна интерстициална пневмония (LIP). Тези модели обикновено се срещат при CTD-ILD и

ед with the onset of rapidly progressive interstitial lung disease, which severely affects patient survival (40-55% after six months) [43, 44]. For this reason, the classification of these borderline conditions in IPAF raises concerns, not only because it may lead to the wrong selection of patients for inclusion in clinical trials, but also because it may mislead the therapeutic approach. This area is further complicated by the fact that patients cannot be classified as polymyositis or dermatomyositis, as the new classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR)/European League against Rheumatism (EULAR) do not include anti-MDA5 antibodies, thus excluding early forms of myositis in patients. In addition, the new criteria require more than 6 months of disease duration before application, and they do not include ILD among the identified symptoms [45]. In anti-MDA5 positive patients, early diagnosis is crucial, and it is almost impossible to wait a period of 6 months due to the rapid progression of pulmonary changes, which often lead to severe lung failure.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH IPAF

The morphological domain consists of three sections:

1) models of interstitial pneumonia detected by HRCT images;

2) histopathological features identified by surgical lung biopsy, or evidence of further lung involvement, by diagnostic imaging, histopathological findings, right cardiac catheterization (RHC), or lung function testing.

3) involvement of various structures (in addition to interstitial pneumonia): unexpected pleural effusion or thickening of the pleura; unexpected pericardial effusion or thickening of the pericardium; unexplained disease of the internal respiratory tract (proven by FID, imaging or pathology); unexpected pulmonary vasculopathy.

The radiological models included in the IPAF criteria are non-specific interstitial pneumonia (NSIP), organized pneumonia (OP), NSIP with OP, and lymphoid interstitial pneumonia (LIP). These models are commonly found in CTD-ILD, and their presence

тяхното присъствие трябва да засили подозрението за подлежаща аутоимунна болест [46, 47].

Находката, установена чрез HRCT по типа на двустранни ретикуларни промени, тракционни бронхиектазии, перибронховаскуларни разширения, двустранно, предимно базално “матово стъкло”, съответства на фиброзна неспецифична интерстициална пневмония (фиг. 2) [4, 48]. Диагнозата изисква хирургична биопсия с хистологичен резултат, потвърждаващ интерстициално възпаление и фиброза [4, 49].

Резултатите от проведен HRCT с наличие на двустранни участъци на консолидации с предимно субплеврална и базална локализация в белите дробове насочват към организирана неспецифична интерстициална пневмония (фиг. 3) [4, 48]. От хистологичната находка се установява интраалвеоларно отлагане на фибрин и свързана организираща пневмония [50]. Липсват класическите хиалинни мембрани на дифузната алвеоларна увреда (DAD).

Голяма вариабилност се наблюдава в находката от HRCT, характерна за лимфоцитна интерстициална пневмония. Типични са централобуларни и субплеврални нодули, задебелени бронховаскуларни връзки, нодуларни сенки тип “матово стъкло” и кистични структури. При възрастни диагнозата изисква белодробна биопсия с демонстриране на задебеляване на алвеоларните септи от инфилтрати от лимфоцити и други имунни клетки (плазмени, имунобласти, хистиоцити) [4]. Необходимо е имунохистохимично оцветяване за изключване на лимфом. При LIP инфилтратите са поликлонални (с наличие на Т- и В-клетки), за разлика от лимфомите. Друга честа находка са герминативните центрове и многоядрени гигантски клетки с неказеифициращи грануломи (фиг. 4).

should increase the suspicion of underlying autoimmune disease [46, 47].

The findings on HRCT are defined as bilateral reticular changes, traction bronchiectasis, peribronchovascular extensions, bilateral mainly basal ground-glass attenuation, correspond to fibrous non-specific interstitial pneumonia (Fig. 2) [4,48]. Diagnosis requires a surgical biopsy, with histological outcome confirming interstitial inflammation and fibrosis [4, 49].

The results of HRCT with bilateral areas of consolidation with predominantly subpleural and basal localization in the lungs indicate organized non-specific interstitial pneumonia (Fig. 3) [4, 48]. The histological finding revealed intraalveolar fibrin deposition and associated organizing pneumonia [50]. The classic hyaline membranes of diffuse alveolar damage (DAD) are missing.

Great variability was observed in the HRCT finding characteristic of lymphoid interstitial pneumonia. Typical are centrilobular and subpleural nodules, thickened bronchovascular connections, nodular opacities of the ground-glass type, and cystic structures. In adults, the diagnosis requires a lung biopsy with a demonstration of thickening of the alveolar septa from infiltrates of lymphocytes and other immune cells (plasma cells, immunoblasts, histiocytes) [4]. Immunohistochemical staining is required to rule out lymphoma. In LIP infiltrates are polyclonal (with the presence of T- and B-cells), unlike lymphomas. Other common findings are germinal centers and multinucleated giant cells with non-caseating granulomas (Fig. 4).

Фиг. 2. Фиброзна неспецифична интерстициална пневмония (NSIP) (Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. [4])

Fig. 2. Fibrous non-specific interstitial pneumonia

Фиг. 3. Организирана неспецифична интерстициална пневмония (Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. [4])

Fig. 3. Organized non-specific interstitial pneumonia

Фиг. 4. Лимфоцитна интерстициална пневмония
(Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. [4])

Fir. 4. Lymphocytic interstitial pneumonia

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разграничаването на CTD-ILD от IIP е критично и има важни последствия за прогнозата и лечението. Дългосрочната прогноза на CTD-ILD обикновено е по-лека от тази на най-често срещаната IIP, а именно идиопатична белодробна фиброза (IPF).

По-добро разбиране на основното заболяване и неговите механизми ще доведе до все по-целенасочени терапевтични стратегии. Одобрените за клинична употреба през 2014 г. нови антифибротични лекарствени продукти nintedanib и pirfenidone са показали способността да забавят развитието на IPF и вече са достъпни в много държави [51]. Въпреки това през последните години IPAF може да се разглежда повече като работна диагноза, отколкото като самостоятелна нозологична единица. Необходими са допълнителни проспективни клинични проучвания, които да отговорят на множеството неизяснени въпроси.

CONCLUSION

The distinction between CTD-ILD and IIP is critical and has important implications for prognosis and treatment. The long-term prognosis of CTD-ILD is usually milder than that of the most common IIP, namely idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

A better understanding of the underlying disease and its mechanisms will lead to increasingly targeted therapeutic strategies. Approved for clinical use in 2014, new antifibrotic drugs nintedanib and pirfenidone have been shown to slow the development of IPF and are now available in many countries [51]. However, in recent years, IPAF can be seen more as a working diagnosis than as an independent entity. Additional prospective studies are needed to answer the many unanswered questions.

Библиография / Reference

1. Ryerson CJ, Collard HR. Update on the diagnosis and classification of ILD. *Curr Opin Pulm Med*, 2013;19:453-9.
2. Raghu G, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; 183:788-824.
3. MS. Hypersensitivity pneumonitis. In: *Interstitial lung disease*, 5th ed, ed. a.K.T.J. Chwarz M. 2011, People's Medical Publishing House-USA.
4. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46: 976-87.
5. Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 705-711.
6. Solomon JJ, Chartrand S, Fischer A. Current approach to connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 449-456.
7. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest* 2013; 143: 814-824.
8. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 2012; 380: 689-698.
9. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2008; 31: 11-20.

10. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, et al. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med* 2009; 103: 1152-1158.
11. Castellino FV, Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 213.
12. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, et al. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med* 2009; 103: 1152-1158.
13. Castellino FV, Goldberg H, Dellari PF. The impact of rheumatological evaluation in the management of patients with interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 489-493.
14. Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? *Eur Respir J* 2006; 28: 893-896.
15. Fischer A, Meehan RT, Feghali-Bostwick CA, et al. Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2006; 130: 976-981.
16. Fischer A, Pfalzgraf FJ, Feghali-Bostwick CA, et al. Anti-th/ to-positivity in a cohort of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1600-1605.
17. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, et al. Minor salivary gland biopsy to detect primary Sjogren syndrome in patients with interstitial lung disease. *Chest* 2009; 136: 1072-1078.
18. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med* 2009; 103: 1719-1724.
19. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-748.
20. Valenzuela C, Cottin V, Ancochea J. Interstitial pneumonia with autoimmune features: an update. *Arch Bronconeumol*. 2018; 54(9):447-448.
21. Jee AS, Bleasel JF, Adelstein S, et al. A call for uniformity in implementing the IPAF (interstitial pneumonia with autoimmune features) criteria. *Eur Respir J* 2016; 48: 1811-1813.
22. Cavagna L, Gonzalez Gay MA, Allanore Y, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: a new classification still on the move. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180047 [<https://doi.org/10.1183/16000617.0047-2018>]
23. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2012, 39, 661-668.
24. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205.
25. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-1576.
26. Hervier B, Wallaert B, Hachulla E, et al. Clinical manifestations of anti-synthetase syndrome positive for anti-alanyl-tRNA synthetase (anti-PL12) antibodies: a retrospective study of 17 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 972-976.
27. Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV, et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody. Cohort study and review of the literature. *Chest* 2009; 135: 1550-1556.
28. Hirakata M, Suwa A, Takada T, et al. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1295-1303.
29. Kang EH, Lee EB, Shin KC, et al. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1282-1286.
30. Lega JC, Cottin V, Fabien N, et al. Interstitial lung disease associated with anti-PM/Scl or anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies: a similar condition? *J Rheumatol* 2010; 37: 1000-1009.
31. Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: A meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 883-891.
32. Targoff IN, Arnett FC. Clinical manifestations in patients with antibody to PL-12 antigen (alanyl-tRNA synthetase). *Am J Med* 1990; 88: 241-251.
33. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 459-467.
34. De Angelis R, Cutolo M, Gutierrez M, et al. Different microvascular involvement in dermatomyositis and systemic sclerosis. A preliminary study by a tight videocapillaroscopic assessment. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: Suppl. 71, S67-S70.
35. Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 399-412.
36. Goodwin JS, Searles RP, Tung KS. Immunological responses of healthy elderly population. *Clin Exp Immunol* 1982; 48: 403-410.
37. Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, et al. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol* 1987; 69: 557-565.
38. Ruffatti A, Rossi L, Calligaro A, et al. Autoantibodies of systemic rheumatic diseases in the healthy elderly. *Gerontology* 1990; 36: 104-111.
39. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, et al. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 434-444.
40. Shanmugam VK, Swistowski DR, Saddic N. Comparison of indirect immunofluorescence and multiplex antinuclear antibody screening in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1363-1368.
41. Ando M, Miyazaki E, Ishii T, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and

- microscopic polyangitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2013; 107: 608-615.
42. Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J* 2010; 36: 116-121.
43. Sambataro G, Sambataro D, Torrisi SE, et al. State of the art in interstitial pneumonia with autoimmune features: a systematic review on retrospective studies and suggestions for further advances. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170139.
44. Jee AS, Bleasel JF, Adelstein S, et al. A call for uniformity in implementing the IPAF (interstitial pneumonia with autoimmune features) criteria. *Eur Respir J* 2016; 48: 1811-1813.
45. Castañeda S, Cavagna L, González-Gay MA, et al. Consideration of antisynthetase syndrome features in classifying patients as having idiopathic inflammatory myopathy: comment on the article by Lundberg et al. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 975-976.
46. Tanaka N, Newell JD, Brown KK, et al. Collagen vascular disease-related lung disease: high-resolution computed tomography findings based on the pathologic classification. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 351-360.
47. Hwang JH, Misumi S, Sahin H, et al. Computed tomographic features of idiopathic fibrosing interstitial pneumonia: comparison with pulmonary fibrosis related to collagen vascular disease. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33: 410-415.
48. Lynch DA, Travis WD, Muller NL, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005; 236: 10-21.
49. Travis WD, Hunninghake G, King TE, Jr, et al. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338-1347.
50. Ahmad K, Barba T, Gamondes D et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. *Respir Med*. 2017;123:56-62.
51. Flaherty K, Brown K, Wells A et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Resp Res*. 2017;4:e000212, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2017>.

Постъпил за печат: 02.03.2020 г.

Submitted: 02.03.2020

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Вл. Бояджиева

e-mail: vladimira.boyadzhiewa@gmail.com

✉ Correspondence address:

V. Boyadzhieva, MD

e-mail: vladimira.boyadzhiewa@gmail.com