



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης

Διδακτορική Διατριβή

**Βιοδείκτες στην Ιδιοπαθή Πνευμονική Ύψωση: Μελέτη του ρόλου
των αυτοαντισωμάτων στην έκβαση και στην πρόγνωση της**

Υπό

Παρασκευή Κύργου

Βιολόγος, MSc

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2023

«Η υλοποίηση της διδακτορικής διατριβής συγχρηματοδοτήθηκε από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», 2014-2020, στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας Υποδράση 2: Πρόγραμμα χορήγησης υποτροφιών ΙΚΥ σε υποψηφίους διδάκτορες των ΑΕΙ της Ελλάδας».



Επιχειρησιακό Πρόγραμμα
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



© 2023 Κύργου Παρασκευή

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (3^η/18-10-2023):

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπουσα)** **Ζωή Δανιήλ**
Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** **Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** **Χρυσή Χατζόγλου**
Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** **Δημήτριος Μπόγδανος**
Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** **Ιωάννης Πανταζόπουλος**
Αναπληρωτής Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** **Φωτεινή Μάλλη**
Καθηγήτρια Πνευμονολογίας – Φροντίδας
Καρδιοαναπνευστικού Ασθενή, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** **Ουρανία Κώτσιου**
Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογικής Φυσιολογίας του
Ανθρώπου, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Η εργασία έλαβε υποτροφία από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών το έτος 2022.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής: τον Καθηγητή Πνευμονολογίας κ. Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη για την ευκαιρία που μου έδωσε και τη στήριξή του, την Καθηγήτρια Φυσιολογίας κα. Χρυσή Χατζόγλου για την άψογη συνεργασία μας, και ιδιαίτερα την επιβλέπουσα Καθηγήτρια Πνευμονολογίας κα Ζωή Δανιήλ. Την ευχαριστώ για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην ανάθεση του συγκεκριμένου θέματος και ιδιαίτερα για τον χρόνο, τις γνώσεις, την καθοδήγηση της και πάνω απ'όλα για τη συμπαράσταση, την υπομονή και την έμπρακτη βοήθεια της προκειμένου να ολοκληρωθεί αυτή η μελέτη. Η συμβολή της ήταν καθοριστική σε όλα τα στάδια της διδακτορικής μου διατριβής.

Οφείλω τις πιο θερμές μου ευχαριστίες στον υποψήφιο διδάκτορα, ειδικευόμενο πνευμονολογίας και φίλο μου Ηλία Δημέα για την απεριόριστη βοήθεια, επιμονή και υπομονή που έδειξε όλο το διάστημα της συνεργασίας μας. Πάνω απ'όλα τον ευχαριστώ διότι ήταν πάντα δίπλα μου να μου λύσει απορίες και να συζητήσουμε τυχόν προβλήματα. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα και ειδικευόμενο πνευμονολογίας Σωτήρη Σίνη για τη στήριξη και τη βοήθεια του.

Ακόμη θέλω να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της κλινικής για την άριστη συνεργασία μας και τη βοήθειά τους. Όλοι συνέβαλλαν με το δικό τους τρόπο στην ολοκλήρωση της μελέτης.

Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω τη γραμματέα της πνευμονολογικής κλινικής κα Άννα Τουτουδάκη, η οργανωτικότητα της οποίας διευκόλυνε ουσιαστικά τις προσπάθειες μου. Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω και στη γραμματέα κα. Ελένη Σουλούκου, οι οδηγίες της ήταν καθοριστικές για την ολοκλήρωση της διατριβής.

Παράλληλα θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους φίλους μου και ιδιαίτερα την πνευμονολόγο Φαίη Περλεπέ, την ειδικευόμενη πνευμονολογίας Φένια Γεροβασιλείου, τη νοσηλεύτρια Αλεξάνδρα Σίστου, την πνευμονολόγο Φωτεινή Μπαρδάκα και τη βιοχημικό Ελεάννα Πιταράκη για την πολύτιμη συμπαράσταση τους όλο αυτό το διάστημα. Προσέφεραν ένα ευχάριστο και φιλικό περιβάλλον εργασίας και πάρα πολλές όμορφες στιγμές σε προσωπικό επίπεδο. Η βοήθεια τους ήταν πολύτιμη για εμένα τόσο σε επαγγελματικό όσο και σε προσωπικό επίπεδο.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά την οικογένειά μου για την υπομονή τους, τη στήριξή τους και την πολύτιμη συμπαράσταση τους όλα αυτά τα χρόνια.

Παρασκευή Κύργου

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Προσωπικές Πληροφορίες

Όνομα: Κύργου Παρασκευή

Τηλέφωνο Επικοινωνίας: 6979511663

Ηλεκτρονική Διεύθυνση: paraskevi.kirgou@gmail.com

Ημερομηνία γέννησης: 06/06/1992

Εκπαίδευση και Κατάρτιση

2010-2016: Πτυχίο Βιολογίας (Integrated Master), Τμήμα Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών, με βαθμό "Λίαν Καλώς" (6,72) και πεδίο μελέτης την Μοριακή Βιολογία και Γενετική, Τίτλος Πτυχιακής Εργασίας «Απομόνωση και καθαρισμός του ενζύμου φωσφατάση της 6 φωσφο-τρεχαλόζης», Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

2016-2018: Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στον τομέα των «Βασικών Βιοϊατρικών Επιστημών» με κατεύθυνση: Μοριακή και Εφαρμοσμένη Φαρμακολογία, με βαθμό "Λίαν Καλώς" (8,4) και πεδίο μελέτης τον Καρκίνο του Πνεύμονα και την Ψυχοφαρμακολογία, Τίτλος Διπλωματικής Εργασίας «*In vitro* αξιολόγηση της πιθανής αντικαρκινικής δράσης των αντιψυχωσικών αλοπεριδόλη, σουλπριρίδη και κλοζαπίνη σε καρκινικές σειρές πνεύμονα», Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

19/06/2019-Σήμερα: Υποψήφια Διδάκτωρ, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Έναρξη διδακτορικού 19.06.2019

Διδακτική Εμπειρία

Προπτυχιακό επίπεδο:

2019-2023: Συμμετοχή στην εκπαίδευση των 6^ο ετών φοιτητών στα πλαίσια των μαθημάτων της Πνευμονολογικής κλινικής.

Θέμα μαθήματος: Διάμεσα Νοσήματα του Πνεύμονα και η βιολογία τους

2019-2023: Συμμετοχή στην εκπαίδευση των φοιτητών του 3^{ου} έτους στο Μάθημα της Παθολογικής Φυσιολογίας

2/3/2021-9/7/2021 και

1/3/2022-1/7/2022: Ακαδημαϊκός υπότροφος στα τμήματα Νοσηλευτικής και Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Μεταπτυχιακό επίπεδο:

2019-2020/ 2020-2021/ 2021-2022/ 2022-2023: Εκπαιδευτικά μαθήματα στο Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Άσκηση, Εργοσπιρομετρία και Αποκατάσταση»

Θέμα μαθήματος: Πόνος και Άσκηση

Εκπαίδευση ειδικευομένων:

2019- 2023: Συμμετοχή στην εκπαίδευση των ειδικευομένων της Πνευμονολογικής κλινικής στα πλαίσια των μαθημάτων της κλινικής.

Θέματα μαθημάτων:

- Μοριακή βάση αναπνευστικών παθήσεων
- Οργάνωση και διεξαγωγή κλινικών μελετών

Επαγγελματική Εμπειρία

31/06/2013–31/08/2013: Πρακτική Άσκηση ως Βιολόγος στο Εργαστήριο Μικροβιολογίας του ΠΓΝ- Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

1/11/2018-Σήμερα: Συμμετοχή στην εκπαίδευση προπτυχιακών και μεταπτυχιακών φοιτητών και στο ερευνητικό και κλινικό πρόγραμμα της Πνευμονολογικής κλινικής του ΠΓΝ-Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

1/11/2018- Σήμερα: Study Coordinator σε κλινικά και φαρμακευτικά πρωτόκολλα που διεξάγονται στην Πνευμονολογική κλινική του ΠΓΝ- Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ατομικές Δεξιότητες

- 2019: ICH GOOD CLINICAL PRACTICE E6 (R2)

- Software: MS Office, SPSS
- Γλώσσες: English (Cambridge Lower), German (B2)

Δημοσιεύσεις

1. Koureas M, Kirgou P, Amoutzias G, Hadjichristodoulou C, Gourgoulianis K, Tsakalof A. «Target Analysis of Volatile Organic Compounds in Exhaled Breath for Lung Cancer Discrimination from Other Pulmonary Diseases and Healthy Persons», Metabolites. 2020 Aug 3;10(8):317 (Impact Factor: 4.097)
2. Papiris SA, Bouros D, Markopoulou K, Kolilekas L, Papaioannou AI, Tzilas V, Tzouvelekis A, Fouka E, Papakosta D, Daniil Z, Steiropoulos P, Gogali A, Papanikolaou IC, Xyfteri A, Haritou A, Korbila I, Tomos IP, Loukides S, Bellelli R, Kounti G, Rampiadou C, Karampitsakos T, Dimeas I, Kirgou P, Bompoki A, Vasarmidi E, Loverdos K, Antonogiannaki EM, Blizou M, Bouros E, Kagouridis K, Maniati M, Karakatsani A, Antoniou KM, Manali ED., «Early COVID-19 Lockdown in Greece and IPF: A beneficial "impact" beyond any expectation», Eur Respir J. 2021 Mar 25;57(3):2003111 (Impact factor: 12.339)
3. Ilias Dimeas, Sotirios Sinis, Paraskevi Kirgou, Lampropoulos Ioannis, Foteini Malli, Konstantinos Gourgoulianis, Zoe Daniil «Cost-IPFfectiveness of antifibrotic treatment: real-life data from a Greek University Hospital», European Respiratory Journal 2020 56: 4811 (Impact factor: 12.339)
4. Theodoros Karampitsakos, Sebastiano Torrisi, Katerina Antoniou, Effrosyni Manali, Ioanna Korbila, Ourania Papaioannou, Fotios Sampsonas, Eirini Vasarmidi , Despoina Papakosta, Kalliopi Domvri, Eva Fouka, Ioannis Organtzis, Zoe Daniil, Ilias Dimeas, Paraskevi Kirgou, Ilias C Papanikolaou, Katerina Markopoulou, Georgia Kounti, Eirini Tsapakidou, Efthymia Papadopoulou, Konstantinos Tatsis, Athena Gogali, Konstantinos Kostikas, Vassilios Tzilas, Serafeim Chrysikos, Spyridon Papiris, Demosthenes Bouros, Michael Kreuter, Argyrios Tzouvelekis
« Increased monocyte count and red cell distribution width as prognostic biomarkers in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis», Respir Res. 2021 May 5;22(1):140 (Impact factor: 4,916)
5. Ourania S. Kotsiou, Ioannis Pantazopoulos, Dimitris Papagiannis, Evangelos C. Fradelos, Nikolaos Kanellopoulos, Dimitra Siachpazidou, Paraskevi

- Kirgou, Dimitra Mouliou, Athanasios Kyritsis, Georgios Kalantzis, Georgios K.D. Saharidis, Efthymios Tzounis, Konstantinos I. Gourgoulianis «Repeated antigen-based rapid diagnostic testing for estimating the Coronavirus Disease 2019 prevalence from the perspective of the workers' vulnerability before and during the lockdown», Int. J. Environ. Res. Public Health 2021 Feb 9;18(4):1638 (Impact factor: 2.849)
6. Theodoros Karampitsakos, Ourania Papaioannou, Ilias Dimeas, Panagiota Tsiri, Vasilina Sotiropoulou, Ioannis Tomos, Ilias Papanikolaou, Matthaïos Katsaras, Paraskevi Kirgou, Zoe Daniil, Konstantinos I Gourgoulianis, Fotios Sampsonas, Effrosyni Manali, Spyridon Papiris, Demosthenes Bouros, Argyris Tzouvelekis
«Reduced immunogenicity of the mRNA vaccine BNT162b2 in patients with IPF»
 7. Akrivou D, Perlepe G, Kirgou P, Gourgoulianis KI, Malli F.,
«Pathophysiological Aspects of Aging in Venous Thromboembolism: An Update. »
 8. Kirgou P, Sinis SI, Dimeas IE, Papanikolaou IC, Tatsis K, Gogali A, Gourgoulianis KI, Bogdanos DP, Daniil Z «Clinical relevance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis; A NAt hard to break.»
 9. Kotsiou OS, Pantazopoulos I, Mavrovounis G, Marsitopoulos K, Tourlakopoulos K, Kirgou P, Daniil Z, Gourgoulianis KI. «Serum Levels of Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Discriminate Moderate Uncontrolled from Severe Asthma.»

Παρουσιάσεις

1. Αναρτημένη ανακοίνωση: «Potential anticancer effect of antipsychotic drugs: *In vitro* investigation in NSCLC cell lines». C.E. Andriopoulou, P. Kirgou, P. Pappas, G. Leondaritis, M. Konstandi, 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Βασικής και Κλινικής Φαρμακολογίας, Ιωάννινα, 25-27/5/2018
2. Αναρτημένη ανακοίνωση: «Potential anticancer effect of antipsychotic drugs: *In vitro* investigation in NSCLC cell lines». C.E. Andriopoulou, P. Kirgou, P. Pappas, G. Leondaritis, M. Konstandi, 69ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας, Λάρισα, 23-25/11/2018

3. Προφορική ανακοίνωση: «Potential anticancer effect of antipsychotic drugs: *In vitro* investigation in NSCLC cell lines». Christina Andriopoulou, George Leondaritis, Paraskevi Kirgou, Fivos Kanellos, Aristeidis Kofinas, Periklis Pappas, Maria Konstandi, Ημερίδα της Ελληνικής Εταιρείας Βασικής και Κλινικής Φαρμακολογίας, Αθήνα, 20/04/2019
4. Αναρτημένη ανακοίνωση: «Potential anticancer effect of antipsychotic drugs: *In vitro* investigation in NSCLC cell lines». Christina E. Andriopoulou, Paraskevi Kirgou, Aristidis Kofinas, Aggeliki Siafololi, George Leondaritis, Periklis Pappas and Maria Konstandi, 70^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας, Αθήνα, 29/11- 1/12/2019
5. Αναρτημένη ανακοίνωση: «Προσδιορισμός πτητικών οργανικών ενώσεων (ΠΟΕ) στον εκπνεόμενο αέρα για την πρόωμη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα». Κουρέας Μιχαήλ, Κύργου Παρασκευή, Αμούτζιας Γρηγόριος, Χατζηχριστοδουλου Χρηστός, Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος, Τσακάλωφ Ανδρέας, 28^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 12-15/12/2019
6. Προφορική ανακοίνωση: «Καταγραφή ασθενών με σοβαρό άσθμα υπό βιολογική θεραπεία - Δεδομένα από το Ιατρείο Άσθματος της Πνευμονολογικής Κλινικής του ΠΘ». Κώτσιου Ο, Κύργου Π, Δανιήλ Ζ, Γουργουλιάνης Κ. 28^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 12-15/12/2019
7. Αναρτημένη ανακοίνωση: «Clinical relevance of autoantibodies in Idiopathic pulmonary fibrosis; A NAt hard to crack», I.E. Dimeas, P. Kirgou, S.I. Sinis, M.M. Pitsilka, P.T. Vairami, D.P. Bogdanos, K.I. Gourgoulisanis, Z. Daniil, 2^ο Πανελλήνιο Πολυθεματικό Συνέδριο Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, Λίμνη Πλαστήρα, 25-27 Σεπτεμβρίου 2020
8. Προφορική ανακοίνωση: «IN VITRO INVESTIGATION OF THE POTENTIAL ANTICANCER EFFECT OF ANTIPSYCHOTIC DRUGS», Christina ε. Andriopoulou, Paraskevi Kirgou, Aggeliki Siafololi, Aristeidis Kofinas, George Leondaritis, Periklis Pappas, Maria Konstandi, 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φαρμακολογίας, Αλεξανδρούπολη, 2-4 Οκτωβρίου 2020

9. Προφορική ανακοίνωση: «Οργάνωση κλινικών μελετών», Παρασκευή Κύργου, Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο «Ημέρες Πνευμονολογίας», Βόλος, 15-18 Οκτωβρίου 2020
10. Αναρτημένη ανακοίνωση: «Autoantibody profiles and their clinical relevance in idiopathic pulmonary fibrosis», Kirgou Paraskevi, Dimeas E. Ilias, Sinis I. Sotirios, Pitsilka M. Mariela, Vairami T. Panagiota, Bogdanos P. Dimitrios, Gourgoulianis I. Konstantinos, Daniil Zoe, 29^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 17-20/12/2020
11. Αναρτημένη ανακοίνωση: «Papiris SA, Bouros D, Markopoulou K, Kolilekas L, Papaioannou AI, Tzilas V, Tzouvelekis A, Fouka E, Papakosta D, Daniil Z, Steiropoulos P, Gogali A, Papanikolaou IC, Xyfteri A, Haritou A, Korbila I, Tomos IP, Loukides S, Bellelli R, Kounti G, Rampiadou C, Karampitsakos T, Dimeas I, Kirgou P, Bompoki A, Vasarmidi E, Loverdos K, Antonogiannaki EM, Blizou M, Bouros E, Kagouridis K, Maniati M, Karakatsani A, Antoniou KM, Manali ED., «Early COVID-19 Lockdown in Greece and IPF: A beneficial "impact" beyond any expectation», 29^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 17-20/12/2020
12. Προφορική ανακοίνωση: «Η τηλεϊατρική στην παρακολούθηση των αναπνευστικών νοσημάτων» 3^ο Πανελλήνιο Διεπιστημονικό Συνέδριο Νοσηλευτικών Ερευνών του Ινστιτούτου Υγείας, Πορταριά, 3-5 Δεκεμβρίου 2021
13. Προφορική ανακοίνωση: «Παρακολούθηση ασθενών με πνευμονική εμβολή με τη χρήση υπηρεσιών τηλεϋγείας» Διαδικτυακή Ημερίδα με θέμα: Επίκαιρα Θέματα στην Νοσηλευτική, Λάρισα 10 Δεκεμβρίου 2021
14. Αναρτημένη ανακοίνωση: «ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΝΔΗΜΙΑ COVID-19», Ράπτης Δ., Ζιούδας Χ., Ράπτη Γ., Πούλιου Λ., Λαμπρόπουλος Ι., Βαβουγιός Γ., Κύργου Π., Παπαθανασίου Ι., Γουργουλιάνης Κ., Μάλλη Φ., 30^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 16- 19/12/2021
15. Αναρτημένη ανακοίνωση: «COVID-19 in Greek IPF patients: the second and third waves of the pandemic», Spyros A. Papiris, Ioannis P. Tomos, Elvira-Markela Antonogiannaki, Katerina Markopoulou, Katerina M. Antoniou, Argyrios Tzouvelekis, Lykourgos Kolilekas, Andriana I. Papaioannou,

Vasilios Tzilas, Eva Fouka, Despoina Papakosta, Zoe Daniil, Ilias Dimeas, Paschalis Steiropoulos, Athina Gogali, Ilias C. Papanikolaou, Areti Xyfteri, Aggeliki Haritou, Maria Maniati, Stylianos Loukides, Georgia Kounti, Christina Rampiadou, Theodoros Karampitsakos, Kallitsa Lagoudi, Petros Pouliopoulos, Paschalis Dolios, Maria Kallieri, Myrto Blizou, Vaya Karageorgou, Stefanos Lampadakis, Antonis Krouskos, Maria Sfika, Konstantinos Kagouridis, Paraskevi Kirgou, Semeli Mastrodimou, Konstantina Symvoulaki, Konstantinos Loverdos, Anastasia Levounets, Lambrini Vlassi, Anna Karakatsani, Demosthenes Bouros, Effrosyni D.Manali., 30^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 16-19/12/2021

16. Προφορική ανακοίνωση: «Feasibility of remote monitoring of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: going mobile in primary care», 2nd BeEmTel meeting
17. Προφορική ανακοίνωση: « Changes in smoking habits in Greece during the lockdown measures due to COVID19» Ioannis C Lampropoulos, Paraskevi Kirgou, Dimitrios G Raptis, Erasmia Rouka, Ourania Kotsiou, Dimitrios Papagiannis, Zoe Daniil, Konstantinos I Gourgoulisanis, Foteini Malli, GeNeDis 2022 Digital transformation in the field of Neurodegenerative Diseases, 20 -23 December 2022, Zakynthos, Greece
18. Προφορική ανακοίνωση: « Investigation of the level of burnout in health care professionals in COVID-19 pandemic conditions», Aspasia Valavani, Eleftheria Garavela, Ioanna V. Papathanasiou, Konstantinos Tsaras, Evangelos C Fradelos, Dimitrios Papagiannis, Paraskevi Kirgou, Dimitrios G. Raptis, Konstantinos I Gourgoulisanis, Foteini Malli, GeNeDis 2022 Digital Transformation in the field of Neurodegenerative Diseases, 20 -23 December 2022, Zakynthos, Greece
19. Προφορική ανακοίνωση: « Clinical phenotyping clusters hierarchically emerging from Greek sarcoidosis cohort », Δημέας Ηλίας, Σίνης Σωτήριος, Τασούλης Σωτήριος, Παπακώστα Δέσποινα, Μαρκοπούλου Αικατερίνη, Κύργου Παρασκευή, Αντωνίου Αικατερίνη, Μπάρμπας Πέτρος, Βαϊράμη Παναγιώτα, Σπυρόπουλος Γεώργιος, Κούντη Γεωργία, Φούκα Ευαγγελία, Τσίτουρα Ελίζα, Λωρίδας Νίκος, Πιτσίλκα Μ. Μαρία, Δημέας Γεώργιος, Ραμπιάδου Χριστίνα,

Γουργουλιάνης Ι. Κωνσταντίνος, Δανιήλ Ζωή, Μάλλη Φωτεινή, 31ο
Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 8 – 11 Δεκεμβρίου 2022

- 20.** Αναρτημένη ανακοίνωση: « Ο ρόλος της παρουσίας θετικών αυτοαντισωμάτων στην πρόγνωση της Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ύψωσης»,
Κύργου Παρασκευή, Σίνης Ι. Σωτήρης, Δημέας Ε. Ηλίας, Παπανικολάου Γ. Ηλίας, Τάτσης Κωνσταντίνος, Γόγαλη Αθηνά, Γουργουλιάνης Ι. Κωνσταντίνος, Μπόγδανος Π. Δημήτριος, Δανιήλ Ζωή, 31ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 8 – 11 Δεκεμβρίου 2022
- 21.** Αναρτημένη ανακοίνωση: «ΕΠΙΠΛΗΡΩΣΗ ΔΡΑΣΕΩΣ ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ, ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΝΔΗΜΙΑ COVID-19», Περλεπέ Γαρυφαλλιά- Ειρήνη, Κύργου Παρασκευή, Γεροβασιλείου Ευφροσύνη, Σδρούλια Ευαγγελία, Παπαγιάννης Δημήτριος, Γερογιάννη Ειρήνη, Γουργουλιάνης Ι Κωνσταντίνος, 31ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 8 – 11 Δεκεμβρίου 2022
- 22.** Αναρτημένη ανακοίνωση: «Κίνδυνος για νόσηση και έκβαση της COVID19 σε ασθενείς με σαρκοείδωση: μια πολυκεντρική μελέτη στον ελληνικό χώρο», Φωτεινή Μάλλη, Παρασκευή Κύργου , Αργύριος Τζουβελέκης, Λυκούργος Κολιλέκας, Ευφροσύνη Μάναλη, Δέσποινα Παπακώστα, Κατερίνα Αντωνίου , Ηλίας Παπανικολάου, Πασχάλης Στειρόπουλος, Θεόδωρος Καραμπιτσάκος, Αναστασία Λεβούνετς, Ηλίας Δημέσας , Σπυρίδων Παπίρης, Ευαγγελία Φούκα, Σεμέλη Μαστροδήμου, Ουρανία Παπαϊωάννου, Νικόλαος Ζήκος, Μαρία Καλλιέρη, Νικολέττα Κοσμίδου, Νικολέττα Μπιζύμη, Ιωάννης Τόμος, Κωνσταντίνος ΚΙ Γουργουλιάνης , Ζωή Δανιήλ

“Βιοδείκτες στην Ιδιοπαθή Πνευμονική Ύψωση: Μελέτη του ρόλου των αυτοαντισωμάτων στην έκβαση και στην πρόγνωσή της”

Κύργου Παρασκευή

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, Λάρισα 2023

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Ζωή Δ. Δανιήλ**, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- **(Επιβλέπουσα)**
2. **Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Χρυσή Χατζόγλου**, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (ΠΠ) είναι μία προοδευτικά επιδεινούμενη διάμεση πνευμονοπάθεια αγνώστου αιτιολογίας. Κατά τη διάγνωση, οι ασθενείς με ΠΠ ελέγχονται για τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων στο αίμα τους. Η έρευνα στον τομέα της συγκεκριμένης πνευμονοπάθειας έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, προσφέροντας νέα δεδομένα για τη διάγνωση, τη διαχείριση και τη θεραπεία της νόσου. Παρόλο που ο συνδυασμός των κλινικών δεδομένων με βιολογικά δείγματα προσφέρει σημαντικές πληροφορίες στους ερευνητές, πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα.

Αυτή η μελέτη επιχειρεί να αξιολογήσει το ρόλο των αυτοαντισωμάτων στην πρόοδο της νόσου. Στο πρώτο μέρος γίνεται συσχέτιση της ύπαρξης ή όχι των αυτοαντισωμάτων με τη λειτουργική ικανότητα των πνευμόνων και τη θνητότητα, σε 102 ασθενείς με ΠΠ. Στο δεύτερο μέρος ορίστηκαν διαφορετικοί φαινότυποι ασθενών βάση του ανοσολογικού προφίλ τους κατά τη διάρκεια της πορείας νόσου και αξιολογήθηκαν οι διαφορές σε επίπεδο λειτουργικής ικανότητας των πνευμόνων και θνητότητας. Τα αποτελέσματα μας υποστηρίζουν ότι ασθενείς με ΠΠ και υψηλά επίπεδα αυτοαντισωμάτων εμφανίζουν καλύτερη επιβίωση όπως αυτή εκφράζεται από το ρυθμό μείωσης της DLCO. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ΠΠ και ανιχνεύσιμα αυτοαντισώματα εμφάνισαν μείωση του ρυθμού μεταβολής της DLCO κατά 3,73% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου όπου η μείωση ήταν 6,92% ($p=0,042$). Επίσης παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με ΠΠ και θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων είχαν καλύτερη επιβίωση (HR= 0,77. 95%CI 0,23-1,33) Τέλος, αξιολογήθηκε αν το διαφορετικό ανοσολογικό προφίλ επηρεάζει τις προαναφερθείσες παραμέτρους αντανακλώντας τη συμμετοχή της αυτοανοσίας στην ινωτική διαδικασία. Δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Συμπερασματικά, το ανοσολογικό προφίλ των ασθενών με ΠΠ φαίνεται να συμμετέχει στην πρόοδο της νόσου. Τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων πρέπει να ελέγχονται προς αποκλεισμό κάποιου αυτοάνοσου ρευματικού νοσήματος ώστε να υπάρχει η σωστή αντιμετώπιση για τον κάθε ασθενή.

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive interstitial lung disease of unknown etiology. IPF patients are tested for levels of autoantibodies in their blood, at diagnosis. Research in this field has increased in recent years, offering new data on the diagnosis, management and treatment of the disease. Although the combination of clinical data with biological samples offers important information to researchers, many questions remain unanswered.

This study attempts to assess the role of autoantibodies in disease progression. In the first part, the presence or absence of autoantibodies correlates with lung function and mortality, in 102 patients with IPF. In the second part, different patient phenotypes were defined based on their immune profile during the course of the disease and differences in lung function and mortality were assessed. Our results support that IPF patients with high titers of autoantibodies show better survival as expressed by the rate of DLCO decline. Specifically, IPF patients with detectable autoantibodies showed a 3.73% reduction in mean annual percent DLCO compared to the control group where the reduction was 6.92% ($p=0.042$). It was also observed that IPF patients with positive autoantibody test had a better survival (HR= 0.77. 95%CI 0.23-1.33). Finally, it was evaluated whether the different immunological profile affects the aforementioned parameters reflecting the participation of autoimmunity in the fibrotic process. No statistically significant correlation was observed.

In conclusion, the immunological profile of the IPF patients seems to participate in the progression of the disease. Autoantibody levels should be checked to rule out any autoimmune rheumatic disease so that the right treatment can be given to each patient.

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	15
Abstract.....	16
Παράρτημα Πινάκων	18
Παράρτημα Εικόνων.....	18
Συντομογραφίες	19
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	20
Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	20
1.1 Γενικά στοιχεία	20
1.1.1 Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες.....	22
1.2 Παθογένεια Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ύψωσης.....	25
1.2.1 Επιδημιολογία ΙΠΠ	26
1.2.2 Γενετικό Υπόβαθρο	27
1.2.3 Διάγνωση ΙΠΠ Κλινική εικόνα - Παθολογοανατομική εικόνα- - Εργαστηριακά ευρήματα- Ακτινολογική εικόνα.....	28
1.2.4 Θεραπεία ΙΠΠ	33
1.3 Επίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στην ανάπτυξη ΙΠΠ.....	35
1.3.1 ΙΠΠ και Αυτοανοσία	37
1.3.1.1 Προφίλ αυτοαντισωμάτων	40
1.4 Βιοδείκτες στην ΙΠΠ	43
Β. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	47
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	48
2.1 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	48
2.1.1 Πληθυσμός μελέτης	48
2.2.2 Έλεγχος αυτοαντισωμάτων.....	49
2.2.3 Δοκιμασία ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας (Pulmonary Function Tests, PFTs).....	52
2.2.4. Στατιστική Ανάλυση	54
2.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	55
2.2.1 Περιγραφική ανάλυση δείγματος.....	55
2.2.2 Ερευνητικά Ερωτήματα – Αποτελέσματα	57
1) Σε τι ποσοστό ανιχνεύονται τα αυτοαντισωμάτα; Υπάρχει συσχέτιση αυτών με τις λειτουργικές δοκιμασίες της αναπνοής; Συσχετίζεται η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων με την θνητότητα;.....	57

2) Μπορούν να υπάρξουν διαφορετικοί φαινότυποι ανάλογα με το προφίλ των αυτοαντισωμάτων; Υπάρχουν διαφορές ανάλογα με τον φαινότυπο σε επίπεδο λειτουργικής δοκιμασίας πνευμόνων και θνητότητα;.....	62
2.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	67
3. Βιβλιογραφία	74

Παράρτημα Πινάκων

Πίνακας 1: Κατάταξη διάμεσων πνευμονοπαθειών	23
Πίνακας 2: Πρότυπα HRCT για τη διάγνωση της Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ίνωσης .31	
Πίνακας 3: Συσχέτιση αντιγόνων με αυτοάνοσα νοσήματα.....	42
Πίνακας 4: Παράμετροι αξιολόγησης πνευμονικής λειτουργίας.....	52
Πίνακας 5: Δημογραφικά στοιχεία και κλινικά χαρακτηριστικά	56
Πίνακας 6: Συγκριτικά στοιχεία μεταξύ των ομάδων μελέτης.....	63
Πίνακας 7: Δείκτης συσχέτισης των FVC και DLCO με τις ομάδες μελέτης.....	65

Παράρτημα Εικόνων

Εικόνα 1: Η συμμετοχή των ινοβλαστών στην επούλωση των ιστών.....	21
Εικόνα 2: Διάμεσες πνευμονοπάθειες με ραγδαία εξέλιξη και ινωτικές βλάβες.....	24
Εικόνα 3: Τομές HRCT από ασθενείς με Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση	30
Εικόνα 4: Κατηγορίες για ταξινόμηση IPAF.....	39
Εικόνα 5: Αλλαγές στην FVC σύμφωνα με το προφίλ των αυτοαντισωμάτων	58
Εικόνα 6: Αλλαγές στην DLCO σύμφωνα με το προφίλ των αυτοαντισωμάτων	58
Εικόνα 7: Μέση ετήσια μείωση της DLCO σύμφωνα με το προφίλ των αυτοαντισωμάτων (mean Δ DLCO, ρυθμός μεταβολής).....	59
Εικόνα 8: Καμπύλη Kaplan Meier σύμφωνα με το προφίλ των αυτοαντισωμάτων ...	60
Εικόνα 9: Αλλαγές στην FVC για κάθε ομάδα μελέτης (group A +/+, group B -/+, group C +/-, group D -/-)	64
Εικόνα 10: Αλλαγές στην DLCO για κάθε ομάδα μελέτης (group A +/+, group B -/+, group C +/-, group D -/-)	64
Εικόνα 11: Καμπύλη Kaplan Meier για τις ομάδες μελέτης	66

Συντομογραφίες

ΔΔΠ	Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες
ΙΠΠ	Ιδιοπαθής Πνευμονική Ύψωση
UIP	Usual Interstitial Pneumonia
UPR	Unfolded protein Response
HRCT	High Resolution Computed Tomography
ILAs	Interstitial Lung Abnormalities
DLCO	Diffusing Capacity for Carbon Monoxide
TGF-β	Transforming Growth Factor β
ΡΑ	Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
ΣΕΛ	Συστηματικός Ερυθροματώδης Λύκος
IPAF	Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features
RF	Rheumatoid Factor
RT	Room temperature
PFTs	Pulmonary Function Tests

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

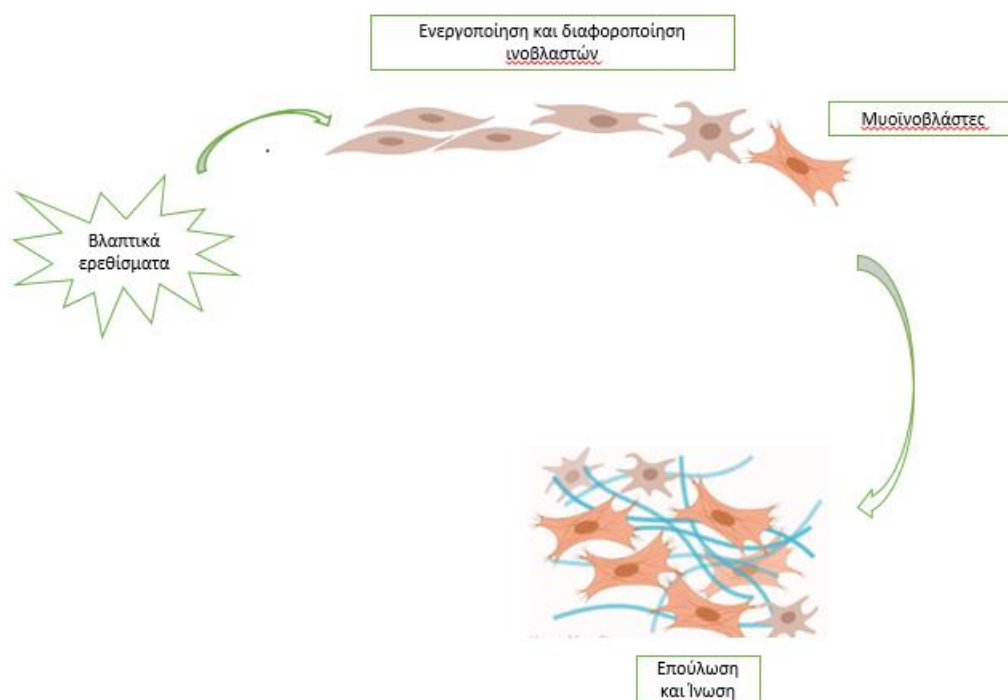
1.1 Γενικά στοιχεία

Ο πρωταρχικός ρόλος του πνεύμονα είναι η ανταλλαγή αερίων, με τη μεταφορά οξυγόνου από τον ατμοσφαιρικό αέρα στο αίμα και του διοξειδίου του άνθρακα από το αίμα πίσω στην ατμόσφαιρα. Ο πνεύμονας αποτελείται από τους αεραγωγούς και το παρέγχυμα. Ο αέρας εισέρχεται από τους αεραγωγούς και μεταφέρεται προς το παρέγχυμα. Η ανταλλαγή των αερίων γίνεται στις κυψελίδες του παρεγχύματος με παθητική διάχυση, χωρίς την κατανάλωση ενέργειας [1], [2]. Ο ανθρώπινος πνεύμονας αποτελείται από 500 εκατομμύρια κυψελίδες οι οποίες περιβάλλονται από πνευμονικά τριχοειδή αγγεία, διευκολύνοντας τη μεταφορά του οξυγόνου προς τον οργανισμό και του διοξειδίου του άνθρακα προς την ατμόσφαιρα.

Οι αεραγωγοί, τα βρογχιόλια και οι κυψελίδες καλύπτονται από τη βασική μεμβράνη και τα επιθηλιακά κύτταρα [3],[4]. Η βασική μεμβράνη αποτελείται από υλικά της εξοκυττάριας ύλης όπως κολλαγόνο, γλυκοπρωτεΐνες, πρωτεογλυκάνες, δημιουργώντας έτσι έναν φυσικό σκελετό για την κυτταρική προσκόλληση [5]. Επίσης ρυθμίζει την κυτταρική δραστηριότητα μέσω κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων.

Οι κυψελίδες καλύπτονται από δύο κυτταρικούς τύπους επιθηλιακών κυττάρων, τον τύπο 1 και 2. Το μεγαλύτερο μέρος της κυψελιδικής επιφάνειας καλύπτεται από τα κύτταρα τύπου 1, τα οποία γειτνιάζουν με τα τριχοειδή αγγεία όπου και πραγματοποιείται η ανταλλαγή των αερίων. Τα επιθηλιακά κύτταρα τύπου 2 είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση της επιφανειακής τάσης, εκκρίνοντας επιφανειοδραστικούς

παράγοντες. Επίσης αποτελούν προγονικά κύτταρα των τύπου 1 επιθηλιακών κυττάρων [6], [7]. Μεταξύ των κυψελίδων και των τριχοειδών υπάρχει ο συνδετικός ιστός όπου εναποτίθενται η εξωκυττάρια ύλη. Οι ινοβλάστες βρίσκονται σε πληθώρα στον συνδετικό ιστό και είναι τα υπεύθυνα κύτταρα για τη διατήρηση της αρχιτεκτονικής του ιστού, εκκρίνοντας πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ύλης. Επίσης συμμετέχουν στους μηχανισμούς επούλωσης του ιστού και διαφοροποιούνται σε μυοϊνοβλάστες μετά από την επίδραση κυτταροκινών όπως ο TGFβ (Transforming Growth Factor β) [8] (εικόνα1). Αν και η φυσιολογική λειτουργία των μυοϊνοβλαστών είναι η φυσιολογική επούλωση του τραυματισμένου ιστού, ασυνήθιστη ενεργοποίηση αυτών μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση εξωκυττάριας ύλης και ίνωση.



Εικόνα 1: Η συμμετοχή των ινοβλαστών στην επούλωση των ιστών

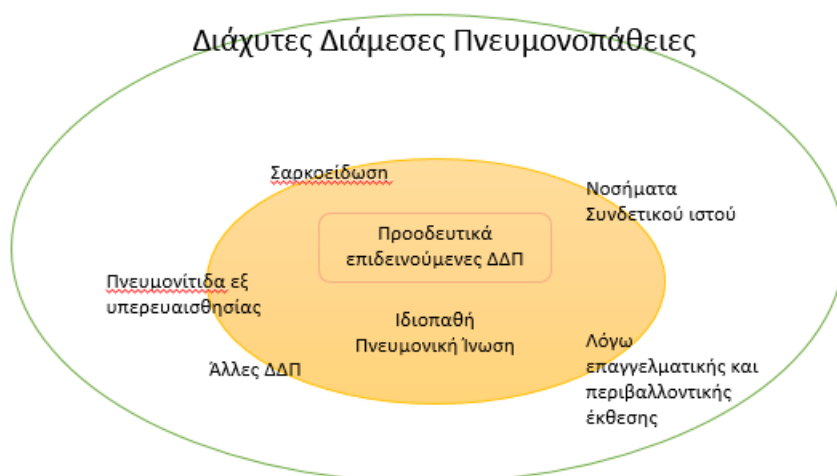
1.1.1 Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες

Οι διάχυτες διάμεσες πνευμονοπάθειες (ΔΔΠ) περιλαμβάνουν μια ανομοιογενή ομάδα πνευμονικών διαταραχών. Χαρακτηρίζονται από καταστροφή της αρχιτεκτονικής των κυψελίδων και του διάμεσου πνευμονικού χώρου. Οι παθήσεις αυτές μοιράζονται κοινά κλινικά χαρακτηριστικά, παθοφυσιολογικά μονοπάτια, παθολογοανατομικές και ακτινολογικές αλλοιώσεις. Στις ΔΔΠ ανήκουν ασθένειες χωρίς ακριβές αίτιο, ασθένειες που σχετίζονται με άλλες παθήσεις ή οφείλονται σε φαρμακευτική ή επαγγελματική έκθεση [10] (πίνακας 1).

Πίνακας 1: Κατάταξη διάμεσων πνευμονοπαθειών

ΔΔΠ Άγνωστης Αιτίας	ΔΔΠ Γνωστής Αιτίας
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Σαρκοείδωση ▪ Νοσήματα Συνδετικού Ιστού ▪ Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση <ul style="list-style-type: none"> ▪ Αγείιτιδες ▪ Πνευμονική ιστοκυττάρωση Langerhans ▪ Οξεία αιμορραγικά σύνδρομα ▪ Λεμφοκυτταρικές Διηθήσεις ▪ Χρόνιες ηωσινοφιλικές πνευμονίες ▪ Λεμφαγγειολειομομάτωση 	<p>Λόγω επαγγελματικής και περιβαλλοντικής έκθεσης σε ανόργανες κόνεις (αμίαντος, βηρύλλιο κ.α) ή οργανικές κόνεις (πνευμονίτιδα εξ' υπερευαισθησίας)</p>
	<p>Λόγω φαρμακευτικής αγωγής ή δηλητηρίαση (χημειοθεραπεία- ακτινοθεραπεία, αντιβιοτικά, φαρμακευτικός λύκος, αμιωδαρόνη, ναρκωτικά, εντομοκτόνα)</p>
	<p>Λόγω λοιμώξεων (φυματίωση, ασπεργίλλωση, παράσιτα, ιοί)</p>
	<p>Λόγω κακοήθειας (λεμφαγγειακή διασπορά, βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα)</p>
	<p>Λόγω νοσημάτων του κυκλοφορικού (χρόνιο πνευμονικό οίδημα, φλεβοαποφρακτική νόσος)</p>
	<p>Λόγω καπνίσματος (αναπνευστική βρογχολίτιδα, αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία, ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, πνευμονική ιστοκυττάρωση Langerhans)</p>

Οι ΔΔΠ σχετίζονται με ινωτική προσβολή και η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (ΠΠ) είναι η πιο κοινή προοδευτικά επιδεινούμενη ινωτική ΔΔΠ που χαρακτηρίζεται από μείωση της πνευμονικής λειτουργίας και πρόιμο θάνατο [10], [12]. Παρόλα αυτά και ασθενείς με κάποια άλλη ΔΔΠ μπορεί να εμφανίσουν ραγδαία εξέλιξη και ίνωση (εικόνα 2). Τέτοιες ασθένειες είναι η ιδιοπαθής μη ειδική διάμεση πνευμονία, κάποια ΔΔΠ που οφείλεται σε αυτοάνοσα νοσήματα, η χρόνια σαρκοείδωση, η χρόνια πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας και ΔΔΠ που σχετίζονται με έκθεση [13]–[15].



Εικόνα 2: Διάμεσες πνευμονοπάθειες με ραγδαία εξέλιξη και ινωτικές βλάβες

Η σαρκοείδωση είναι η ΔΔΠ με την πιο συχνή εμφάνιση και ακολουθούν οι ΔΔΠ λόγω αυτάνοσου νοσήματος, η ΙΠΠ και όλες οι άλλες. Η επιδημιολογία αυτής της οικογένειας νοσημάτων δεν είναι καλά μελετημένη. Εμφανίζονται πιο συχνά στους άντρες, 80 περιστατικά/ 100.000 πληθυσμού, σε σύγκριση με τις γυναίκες, 67 περιστατικά/ 100.000 πληθυσμού. Συγκεκριμένα στην Ελλάδα η συχνότητα της σαρκοείδωσης αγγίζει το 34% και ακολουθεί η ΙΠΠ με 19,5%. Ο επιπολασμός των ΔΔΠ υπολογίζεται σε 17,3 περιστατικά/100.000 πληθυσμού και η επίπτωση σε 4,63 νέα περιστατικά/100.000 [17].

1.2 Παθογένεια Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ίνωσης

Η παθογένεια της νόσου δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Για πολλά χρόνια είχε επικρατήσει η άποψη ότι λόγω της χρόνιας φλεγμονής του πνευμονικού ιστού αναπτύσσεται και η ίνωση. Παρόλα αυτά καμία μελέτη δεν κατάφερε να συσχετίσει αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες με αυτή την άποψη [18]– [20]. Πλέον γνωρίζουμε ότι τα επιθηλιακά κύτταρα των κυψελίδων δέχονται επαναλαμβανόμενα πολλαπλά βλαπτικά ερεθίσματα (κάπνισμα, ΓΟΠ, λοιμώξεις) τα οποία επιδρούν στο μικροπεριβάλλον των κυττάρων. Ως απάντηση, γίνεται εκκίνηση μηχανισμών φυσιολογικής αποκατάστασης, εκλύονται μεσολαβητικές ουσίες, που προάγουν τη φλεγμονή και ινωτικοί μεσολαβητές που προσελκύουν ινοβλάστες. Επίσης, λόγω ενδοκυτταρικών επιπτώσεων αυξάνεται ο κυτταρικός θάνατος, απορρυθμίζονται τα μονοπάτια επιδιόρθωσης του επιθηλίου, ενεργοποιούνται τα μεσεγχυματικά κύτταρα και αυξάνεται η εναπόθεση εξωκυττάριας ύλης και κολλαγόνου [21]. Με αυτούς του μηχανισμούς καταστρέφεται η αρχιτεκτονική του παρεγχύματος και δημιουργούνται ινοβλαστικές εστίες, χαρακτηριστικές της

νόσου[22]. Έτσι ο λειτουργικός ιστός αντικαθίσταται από ινώδη, μία μη αναστρέψιμη κατάσταση.

1.2.1 Επιδημιολογία ΙΠΙ

Η ΙΠΙ είναι η πιο κοινή νόσος από τις ΔΔΠ με ιστολογική εικόνα συνήθους διάμεσης πνευμονίας (Usual Interstitial Pneumonia, UIP) και αντιπροσωπεύει το 17%-86% όλων των περιπτώσεων ΔΔΠ [23]. Είναι πιο συχνή στους άνδρες και στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών εμφανίζεται μετά τα 60 έτη. Η διάγνωση συνήθως γίνεται αφού οι βλάβες έχουν προχωρήσει αρκετά και οι ασθενείς είναι πλέον συμπτωματικοί [24]. Έχουν γίνει πολλές επιδημιολογικές μελέτες για την ΙΠΙ, για την εκτίμηση του επιπολασμού και της επίπτωσης της νόσου αλλά τα ακριβή ποσοστά παραμένουν άγνωστα λόγω μεγάλης ετερογένειας του πληθυσμού και διαφορετικών μεθοδολογιών που χρησιμοποιούνται [25]. Η πιο κοινή μέθοδος είναι η ανάλυση βάσεων δεδομένων. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός του νοσήματος, όπως αυτός εκφράζεται ως περιστατικό/10.000 άτομα για κάθε χώρα που έχει μελετηθεί κυμαίνεται μεταξύ 0,57 έως 4,51 σε χώρες της Ασίας και του Ειρηνικού, 0,33 έως 2,51 στην Ευρώπη και 2,40 έως 2,98 στη Βόρεια Αμερική. Αναφορικά με την επίπτωση της νόσου, υπολογίζεται σε 0,35 έως 1,3 περιπτώσεις/10.000 πληθυσμό σε χώρες της Ασίας και του Ειρηνικού, σε 0,09 έως 0,49 στην Ευρώπη και 0,75 έως 0,93 στη Βόρεια Αμερική [26]. Μια πρόσφατη μελέτη που διερευνά τη συχνότητα εμφάνισης στην Ελλάδα έδειξε ότι 20% των περιστατικών ΔΔΠ είναι ασθενείς με ΙΠΙ, με εκτιμώμενη επίπτωση 0,93 νέα περιστατικά/100.000/έτος και επιπολασμό 3,38/περιστατικά/100.000/έτος [17].

Υπάρχουν δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η επίπτωση της ΙΠΙ, παγκοσμίως, συνεχώς αυξάνεται καθώς αυξάνεται και το προσδόκιμο ζωής λόγω της θεραπευτικής αγωγής.

Αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα να υπάρχει αυξημένη ζήτηση υγειονομικής περίθαλψης και οικονομικών πόρων για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της νόσου [27]–[30].

1.2.2 Γενετικό Υπόβαθρο

Η ακριβής αιτία της νόσου παραμένει άγνωστη, ωστόσο έχει προσδιοριστεί ο ρόλος γενετικών και κληρονομικών παραγόντων. Εκτιμάται ότι αυτοί οι παράγοντες συμβάλλουν στο 1/3 του συνόλου των ΙΠΙ περιστατικών [31], [32]. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς και μεταλλάξεις στο γενετικό τους υλικό εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Οι γενετικές αλλαγές, που έχουν συσχετιστεί, είναι πολλές με πιο σημαντική τον πολυμορφισμό στη θέση προαγωγέα του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη MUC5B [32], [33]. Αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης ανιχνεύονται σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και έχουν συσχετιστεί με αναστολή των μηχανισμών επιδιόρθωσης του κατεστραμμένου επιθηλίου [33], [34]. Το αλληλόμορφο που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΙΠΙ είναι το MUC5BT, ωστόσο ασθενείς που φέρουν το αλλήλιο στο γονιδιώμα τους έχουν μειωμένη θνητότητα [35]. Η συγκεκριμένη μετάλλαξη έχει ανιχνευθεί και σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και UIP πρότυπο στην αξονική θώρακα, λόγω πιθανών κοινών παθογενετικών μονοπατιών [36]. Επίσης, με την πρόωρη εμφάνιση και με κακή πρόγνωση έχουν συσχετιστεί οι Toll πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη φυσική ανοσία [35], [32].

Οι πρώτες μελέτες ξεκίνησαν περίπου το 2000 και επικεντρώθηκαν στην οικογενή μορφή της νόσου, προσδιορίζοντας τη γενετική προδιάθεση των ασθενών με ανάλυση των γονιδίων των επιφανειοδραστικών παραγόντων και των τελομερών [32], [39], [40]. Πλέον γνωρίζουμε ότι η μείωση του μήκους των τελομερών και μεταλλάξεις αυτών σχετίζονται με την πρόωμη έναρξη της νόσου και την ταχεία εξέλιξή της [32], [41].

Πρόσφατα ο Dressen ανέλυσε ολόκληρο το γονιδίωμα ασθενών με σποραδική ΙΠΙ που είναι και η πιο διαδεδομένη μορφή της νόσου, και βρήκε σπάνιες γενετικές μεταλλάξεις [42]. Επιπλέον, απαντήθηκαν ερωτήματα σχετικά με την παθογένεια του νοσήματος. Πολλές από τις μεταλλάξεις των επιφανειοδραστικών πρωτεϊνών που είναι υπεύθυνες για την έναρξη της ινωτικής διαδικασίας, οδηγούν σε μη λειτουργική προ-επιφανειοδραστική πρωτεΐνη C. Λόγω της συσσώρευσης μη λειτουργικών πρωτεϊνών στο μικροπεριβάλλον των επιθηλιακών κυττάρων προκαλείται stress και ενεργοποιείται μία κατάσταση που αναφέρεται ως unfolded protein response (UPR) [32]. Στην ενεργοποίηση αυτού του μονοπατιού συμβάλλουν και άλλες πρωτεΐνες όπως αυτές της οικογένειας MUC5B, η παραγωγή των οποίων ρυθμίζεται από την επίδραση της UPR σε μεταγραφικούς παράγοντες [43]. Από την άλλη μεριά, οι μεταλλάξεις στα τελομερή έχουν συσχετιστεί με ενεργοποίηση αποπτωτικών μηχανισμών και γήρανση των προγονικών επιθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα [32].

Έτσι οι ερευνητές έχουν πλέον στα χέρια τους νέα δεδομένα για την νόσο καθώς φαίνεται ότι τόσο η οικογενής όσο και η σποραδική μορφή της νόσου μοιράζονται κοινά γενετικά μονοπάτια. Επίσης, γνωρίζουν ότι τα γονίδια που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου εκφράζονται κυρίως στα επιθηλιακά κύτταρα και ότι υπάρχουν πολλαπλοί ενδότυποι της ΙΠΙ.

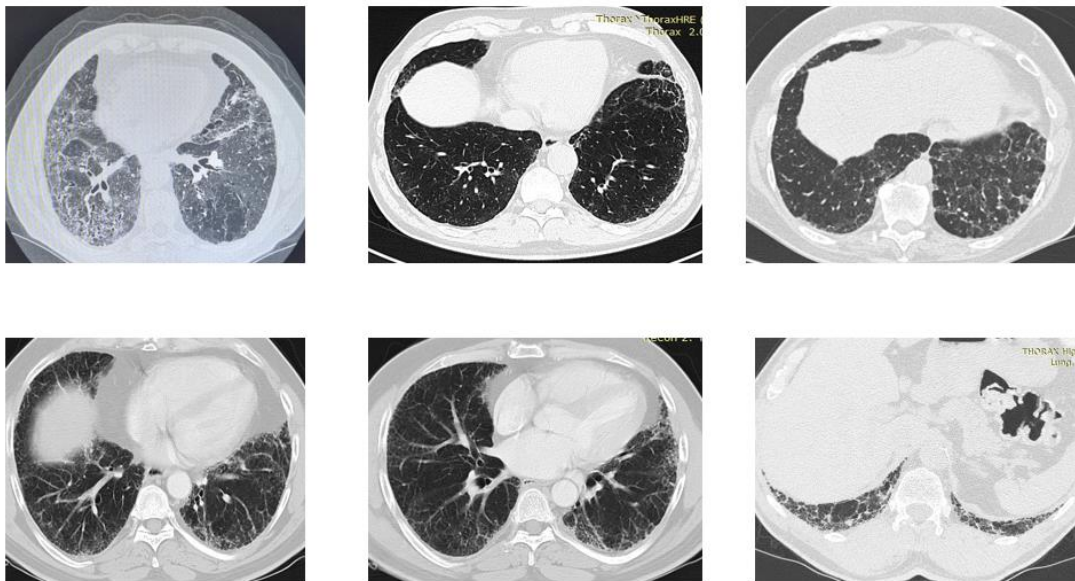
1.2.3 Διάγνωση ΙΠΙ

Κλινική εικόνα - Παθολογοανατομική εικόνα- - Εργαστηριακά ευρήματα-
Ακτινολογική εικόνα

Η ΙΠΙ εξ ορισμού είναι μία μορφή χρόνιας ινωτικής πνευμονοπάθειας άγνωστης αιτιολογίας. Παρουσιάζει προοδευτικό φαινότυπο που χαρακτηρίζεται από μείωση της πνευμονικής λειτουργίας και πρόωμη θνητότητα. Η νόσος περιορίζεται μόνο στους

πνεύμονες και χαρακτηρίζεται από ιστολογικό και ακτινολογικό UIP πρότυπο. Σύμφωνα με τις παγκόσμιες οδηγίες που έχουν εκδοθεί για τη διάγνωση και διαχείριση της ΙΠΠ, οι ασθενείς με ίνωση θα εμφανίσουν χρόνια δύσπνοια κοπώσεως και ξηρό παροξυσμικό βήχα. Το 40%-75% των ασθενών εμφανίζουν πληκτροδακτυλία και το 80% τελοεισπνευστικούς τρίζοντες κατά την ακρόαση των πνευμόνων [12], [44].

Η σωστή διάγνωση βασίζεται σε συνδυασμό γενικών και εξειδικευμένων εξετάσεων που πραγματοποιούνται από μία διεπιστημονική ομάδα ιατρών. Η διάγνωση πρέπει να γίνει όσο το δυνατόν πιο γρήγορα ώστε να έχει ο ασθενής καλύτερη πρόγνωση. Γι' αυτό απαιτείται λεπτομερές ιστορικό προς αποκλεισμό ΔΔΠ γνωστής αιτίας, απεικονιστικός έλεγχος, λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής, αιματολογικές εξετάσεις και αν κριθεί αναγκαίο βιοψία πνεύμονα. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν παθολογική ακτινογραφία θώρακα στην αρχική διάγνωση, με την αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας να αποτελεί την πιο αξιόπιστη εξέταση για ακριβή διάγνωση. Οι τυπικές βλάβες περιλαμβάνουν εικόνα μελισσοκηρήθρας με ή χωρίς δικτυωτό πρότυπο και βρογχεκτασίες εξ έλξεως (εικόνα 3). Αυτές εντοπίζονται κυρίως στα κάτω πνευμονικά πεδία, υποϋπεζωκοτικά με ετερογενή κατανομή [45].



Εικόνα 3: Τομές HRCT από ασθενείς με Ιδιοπαθή Πνευμονική Ύψωση

Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες για τη διάγνωση της ΙΠΠ ορίστηκαν 4 κατηγορίες αξονικής τομογραφίας θώρακα υψηλής ευκρίνειας (High-Resolution Computed Tomography, HRCT):

1. HRCT/UIP πρότυπο
2. HRCT/ probable UIP πρότυπο
3. HRCT/ indeterminate UIP πρότυπο
4. HRCT/alternative πρότυπο

Τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά της κάθε κατηγορίας συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Πίνακας 2: Πρότυπα HRCT για τη διάγνωση της Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ίνωσης

Κατηγορίες HRCT	Ακτινολογική εικόνα
HRCT/UIP πρότυπο	<ul style="list-style-type: none"> • Honeycombing with or without traction bronchiectasis/bronchiolectasis • Presence of irregular thickening of interlobular septa • Usually superimposed with a reticular pattern, mild GGO • May have pulmonary ossification
HRCT/ probable UIP πρότυπο	<ul style="list-style-type: none"> • Reticular pattern with traction bronchiectasis/bronchiolectasis • May have mild GGO • Absence of subpleural sparing
HRCT/ indeterminate UIP πρότυπο	<ul style="list-style-type: none"> • CT features of lung fibrosis that do not suggest any specific etiology
HRCT/alternative πρότυπο	<ul style="list-style-type: none"> • Lung findings [Cysts (consider LAM, PLCH, LIP, and DIP), Mosaic attenuation or three-density sign (consider HP), Predominant GGO (consider HP, smoking related disease, drug toxicity, and acute exacerbation of fibrosis), Profuse centrilobular micronodules (consider HP or smoking-related disease),Nodules (consider sarcoidosis), Consolidation (consider organizing pneumonia)] • Mediastinal findings [Pleural plaques (consider asbestosis), Dilated esophagus (consider CTD)]

Σε πρώιμα στάδια είναι πιθανό να εμφανίζονται διάμεσες πνευμονικές αλλοιώσεις (interstitial lung abnormalities, ILAs). Τα ILAs έχουν συσχετιστεί με ιστολογικά ευρήματα υπέρ UIP και ίνωσης καθώς επίσης και με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΠΠ, όπως η ηλικία, το κάπνισμα και η μειωμένη πνευμονική λειτουργία [46], [47]. Πλέον οι περισσότερες μελέτες κατευθύνονται προς τον εντοπισμό ILAs σε αρχικά στάδια της νόσου που θα μπορούν να θεωρηθούν δείκτες ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΠΠ και θα βοηθήσουν στο σχεδιασμό νέας εξατομικευμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Οι επεμβατικές μέθοδοι συστήνονται μόνο όταν η ακριβής διάγνωση με κλινικά και απεικονιστικά δεδομένα δεν είναι εφικτή. Παρόλα αυτά εγκυμονούν κινδύνους. Η βιοψία πνεύμονα δεν ενδείκνυται σε ασθενείς άνω των 65 ετών με συννοσηρότητες ή ασθενείς με προχωρημένη νόσο, λόγω των σοβαρών επιπλοκών που μπορεί να συμβούν και να καταλήξουν ακόμη και σε θάνατο. Τέτοιες επιπλοκές είναι ο πνευμοθώρακας, λοίμωξη- πνευμονία, οξεία παρόξυνση της νόσου [48], [49]. Στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αναπνευστικής Εταιρείας (European Respiratory Society, ERS) για τη διάγνωση διάμεσων πνευμονοπαθειών, αναφέρεται για πρώτη φορά η χρήση της διαβρογχικής κρυοβιοψίας πνεύμονα (transbronchial lung cryobiopsy, TBLC) για τη λήψη ιστοπαθολογικών δεδομένων. Η TBLC εμφανίζει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια και καλό προφίλ ασφάλειας, αλλά θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρούς με υψηλό επίπεδο τεχνογνωσίας, ώστε να μειώνονται στο ελάχιστο οι πιθανές επιπλοκές [12], [50]. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, η θωρακοσκόπηση (Video Assisted Thoracoscopy, VATS) μπορεί να θεωρηθεί διαγνωστική.

Αναφορικά με την ιστολογική εικόνα της νόσου, παρατηρείται διαταραχή της αρχιτεκτονικής των πνευμόνων με εναλλασσόμενες περιοχές φυσιολογικού

παρεγχύματος και περιοχές με ινωτικές εστίες, χωρίς σαφή όρια. Σε αυτές τις περιοχές μεταναστεύουν ινοβλάστες και μυοϊνοβλάστες, χαρακτηριστικά κύτταρα της νόσου. Λόγω της αντικατάστασης του φυσιολογικού λειτουργικού ιστού από ινώδη και της πάχυνσης των κυψελιδικών τοιχωμάτων, μειώνεται η λειτουργική ικανότητα των πνευμόνων. Σε ιστολογικά παρασκευάσματα παρατηρείται διάχυτη ινωτική προσβολή και/ ή μελισσοκηρήθρα που συνοδεύεται από περιοχές πλούσιες σε κολλαγόνο και φλεγμονώδη κύτταρα [32].

Η ΙΠΙ είναι ένα περιοριστικό νόσημα. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με ΙΠΙ παρουσιάζουν χαμηλή ολική χωρητικότητα πνευμόνων (Total Lung Capacity, TLC), χαμηλή δυναμική ζωτική χωρητικότητα (Forced Vital Capacity, FVC) και χαμηλό δείκτη διάχυσης (Diffusing Capacity for Carbon Monoxide, DLCO). Η DLCO επηρεάζεται στα αρχικά στάδια της νόσου, συνήθως, σε σύγκριση με τους πνευμονικούς όγκους που μπορεί να είναι φυσιολογικοί. Σε ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος και ΙΠΙ παρατηρείται διατήρηση των πνευμονικών όγκων λόγω συνυπάρχουσας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Ωστόσο, η DLCO είναι έντονα επηρεασμένη [51], [52].

1.2.4 Θεραπεία ΙΠΙ

Η ΙΠΙ αποτελεί την σοβαρότερη ΔΔΠ με πτωχή πρόγνωση λόγω μη αποτελεσματικής θεραπείας. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών και άλλων ανοσοκατασταλτικών δεν έχει ένδειξη. Η πιρφενιδόνη και η νιντεντανίμπη αποτελούν τις πρώτες και μοναδικές, μέχρι στιγμής, φαρμακευτικές δραστικές ουσίες που έχουν πάρει έγκριση χορήγησης ως θεραπεία σε ασθενείς με ίωση. Και οι δύο φαρμακευτικές ουσίες μειώνουν την έκπτωση στην αναπνευστική λειτουργία που παρατηρείται όσο προχωρά η νόσος. Η πιρφενιδόνη είναι ένα καλά μελετημένο αντι-ινωτικό φάρμακο. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι αναστέλλει προ-ινωτικές διεργασίες όπως παραδείγματος χάριν το

μονοπάτι σηματοδότης μέσω του TGF-β και μειώνει την έκφραση του κολλαγόνου I και II, της φμπρονεκτίνης και της αSMA[53]–[56]. Σχετικά με τη νιντεντανίμπη, έχει φανεί σε in vitro μελέτες ότι έχει δράση αναστολέα τυροσινικής κινάσης. Αναστέλλει τους PDGF, VEGF FGFR υποδοχείς [57]–[59]. Συγκεκριμένα δρα μειώνοντας σημαντικές κυτταρικές διεργασίες της ινωτικής διαδικασίας όπως η στρατολόγηση, ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των ινοβλαστών [60]. Σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν και για τις δύο ουσίες φάνηκε ότι μειώνεται η έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας των ασθενών όπως αυτή εκφράζεται μέσω της FVC στο 50% των ασθενών [61], [62]. Η ΙΙΙ είναι μία μη θεραπεύσιμη νόσος παρόλα αυτά με αυτά τα δύο φαρμακευτικά σκευάσματα πετυχαίνουμε καλύτερη διαχείριση αυτής. Αν και δε γνωρίζουμε ακριβώς την επίπτωση της φαρμακευτικής αγωγής στις παροξύνσεις της ΙΙΙ, φαίνεται ότι οι θεραπείες που είναι διαθέσιμες μέχρι στιγμής μειώνουν τον κίνδυνο οξείας παρόξυνσης και αυξάνουν την επιβίωση [63]–[72].

Η αντι-ινωτική αγωγή είναι καλά μελετημένη και γνωρίζουμε σε ένα βαθμό τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που θα εμφανίσουν οι ασθενείς [70]–[72]. Για να μπορέσουν όμως οι ασθενείς να συνεχίσουν τη φαρμακευτική τους αγωγή πρέπει να διαχειριστούν και τις πιθανές παρενέργειες, αν εμφανιστούν. Η χορήγηση πιρφενιδόνης έχει συσχετιστεί με ναυτία, μείωση όρεξης και δερματικά εξανθήματα λόγω φωτοευαισθησίας [70], [72]. Για τη διαχείριση των παρενεργειών οι ασθενείς μπορεί να χρειαστεί να λάβουν γαστροπροστασία, να αποφύγουν την έκθεση στον ήλιο και να χρησιμοποιήσουν αντηλιακή προστασία. Σύμφωνα με την κλινική μελέτη INPULSIS, το 62% των ασθενών που λαμβάνουν νιντεντανίμπη μπορεί να εμφανίσουν διάρροια, και το 4% να διακόψει τελείως την αγωγή του [73]. Σε περίπτωση εμφάνισης έντονων συμπτωμάτων οι ασθενείς ή θα μειώσουν τη δόση ή θα διακόψουν την αγωγή [74], [75].

Στα τελικά στάδια της νόσου, οι ασθενείς παρουσιάζουν βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια και χρειάζονται συνεχή οξυγονοθεραπεία. Η μεταμόσχευση πνεύμονα αποτελεί μία αντιμετώπιση της νόσου με καλά ποσοστά επιβίωσης [76]. Ο σκοπός των πρόσθετων μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων είναι να μπορέσει να ζήσει ο ασθενής όσο πιο "φυσιολογικά" γίνεται. Πλέον συστήνονται και τα προγράμματα πνευμονικής αποκατάστασης διότι οι ασθενείς φαίνεται να ωφελούνται. Οι ασθενείς μαθαίνουν να διαχειρίζονται τα συμπτώματά τους μέσω ειδικών ασκήσεων, μειώνοντας με αυτό τον τρόπο τα επίπεδα δύσπνοιας και αυξάνοντας την ποιότητα ζωής τους [77], [78].

1.3 Επίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στην ανάπτυξη ΙΠΙ

Η ινωτική διαδικασία ξεκινάει από το επιθήλιο των κυψελίδων. Τα επιθηλιακά κύτταρα δέχονται πολλαπλά μικρά βλαπτικά ερεθίσματα από άγνωστους παράγοντες καθιστώντας τα δυσλειτουργικά. Οι παράγοντες που καθορίζουν την προοδευτική ινωτική διαδικασία παραμένουν ανεπαρκώς καθορισμένοι. Παρόλα αυτά η μελέτη του τοπικού μικροπεριβάλλοντος του πνεύμονα και του ανοσοποιητικού συστήματος μας παρέχει καινούρια δεδομένα. Μέχρι στιγμής γνωρίζουμε ότι η εξωκυττάρια ουσία αποτελεί δομικό στοιχείο της ίνωσης καθώς με την εναπόθεσή της καταστρέφεται η αρχιτεκτονική του πνεύμονα. Πλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η εξωκυττάρια ουσία σε συνδυασμό με τις αλλαγές σε δομικά χαρακτηριστικά των κυττάρων, ενισχύουν μέσω θετικής ανατροφοδότησης την προ-ινωτική διαδικασία και δρουν ως ρυθμιστές της ίνωσης [79], [80]. Η κατανόηση της συμμετοχής αυτών των κυτταρικών διεργασιών και πως αυτές επηρεάζουν την ενεργοποίηση και μετανάστευση των ινοβλαστών θα μας προσφέρει νέους θεραπευτικούς στόχους.

Ως απάντηση στον τραυματισμό και στη βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων εκλύονται μεσολαβητικοί παράγοντες που προάγουν τη φλεγμονή [81]. Η συμμετοχή των μακροφάγων και τα μονοπάτια αυτών στην ανάπτυξη ίνωσης είναι καλά μελετημένα [82]. Τα μακροφάγα βρίσκονται σε αφθονία στον πνεύμονα και παίζουν σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς αναδιαμόρφωσης που παρατηρούνται στην ΙΠΙ [83], [84]. Τα κύτταρα αυτά εκλύουν προ-ινωτικούς μεσολαβητές όπως τον TGF-β και τον αυξητικό παράγοντα των αιμοπεταλίων (platelet derived growth factor, PDGF). Ο TGF-β είναι ο κύριος μεσολαβητής για την εξέλιξη της ίνωσης. Λόγω της επίδρασης και των δύο παραγόντων προσελκύνονται ινοβλάστες στον κυψελιδικό χώρο, οι οποίοι πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε μυοινοβλάστες, προκαλώντας μη αναστρέψιμες βλάβες.

Τόσο στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα όσο και σε δείγματα ιστών ασθενών με ΙΠΙ παρατηρείται αυξημένος αριθμός T και B λεμφοκυττάρων, ουδετεροφίλων και συχνά ηωσινοφίλων [85]. Σε δείγματα ιστών έχει ανιχνευθεί υπερέκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τα B κύτταρα καθώς επίσης και συσσωματώματα B κυττάρων γύρω από ινοβλαστικές εστίες [86], [87]. Η εμφάνιση B κυττάρων στις εστίες της ίνωσης είναι σημάδι συνεχούς ανοσοποιητικής δραστηριότητας [88].

Η αυτοανοσία που παρατηρείται χαρακτηρίζεται από την έκκριση αντισωμάτων από τα B κύτταρα εναντίον εαυτών αντιγόνων. Τα αντισώματα αυτά αναφέρονται ως αυτοαντισώματα. Η ΙΠΙ εξ ορισμού δεν αποτελεί αυτοάνοσο νόσημα, παρόλα αυτά έχουν βρεθεί ανοσοσφαιρίνες κατά εαυτών αντιγόνων σε ασθενείς με ίνωση, στοχεύοντας κυρίως επιθηλιακά αντιγόνα [90], [91]. Όπως φαίνεται η χυμική αυτοανοσία και συγκεκριμένα η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση μηχανισμών φλεγμονής στην ΙΠΙ.

1.3.1 ΙΠΙ και Αυτοανοσία

Στην ομάδα των ΔΔΠ ανήκουν πάνω από 180 παθήσεις. Στην ταξινόμηση με κριτήριο την συχνότητα εμφάνισης η προσβολή του πνεύμονα από αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα [νοσήματα του συνδετικού ιστού (ΝΣΙ), Connective Tissue Disease (CTD)] προηγείται αυτής της ΙΠΙ. Για να έχουμε διάγνωση ΙΠΙ πρέπει πρώτα να αποκλειστούν τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα. Αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα που προσβάλλουν τον πνεύμονα είναι κυρίως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ), ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (ΣΕΛ), οι μυοσίτιδες, το σκληρόδερμα και το σύνδρομο Sjogren. Υπάρχουν αυτοαντισώματα ειδικά για αυτά τα νοσήματα [92], [93]. Η μέτρηση αυτών αποτελεί απαραίτητη πρακτική διάγνωσης.

Η επίπτωση της ΔΔΠ σχετιζόμενη με ΡΑ κυμαίνεται από 1- 50% ανάλογα με τη μέθοδο ανίχνευσης αντισωμάτων [94]–[96]. Οι ασθενείς με ΡΑ και ΔΔΠ εμφανίζουν UIP πρότυπο στην ακτινολογική εικόνα σε ποσοστό που φτάνει το 60% αυτών [97], [98]. Το UIP πρότυπο είναι ενδεικτικό χειρότερης πρόγνωσης [99]. Αυτοαντισώματα υπέρ ΡΑ έχουν βρεθεί σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με ΡΑ και ακτινολογική εικόνα διάμεσης πνευμονοπάθειας, υποδηλώνοντας ότι τα αντισώματα συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΔΔΠ [100]. Αναφορικά με το σύνδρομο Sjogren, οι ασθενείς θα εμφανίσουν θετικό έλεγχο για anti- Ro/La σε δείγμα ορού. Περίπου το 9-20% των ασθενών με Sjogren θα έχουν συμμετοχή από τον πνεύμονα [101]. Υψηλά επίπεδα ANA αντισωμάτων σε ορό έχουν συσχετιστεί με Sjogren-ΔΔΠ και ο Li με τους συνεργάτες του απέδειξε ότι και τα anti- Ro αντισώματα συμμετέχουν στην ανάπτυξη ΔΔΠ [102]. Σχετικά με τις μυοσίτιδες, το ποσοστό συμμετοχής από τον πνεύμονα με την ανάπτυξη ΔΔΠ κυμαίνεται στο 20-78% [103]–[105]. Αυτοαντισώματα ειδικά για τις μυοσίτιδες ανιχνεύονται στο 50% των ασθενών, με πιο κοινό αντίσωμα το anti-Jo1

[106]. Η εμφάνιση anti-Jo1 έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ΔΔΠ [103], [105]. Στους ασθενείς με σκληρόδερμα, το αντίσωμα anti-Scl-70 βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στο 20% αυτών [107]. Περίπου οι μισοί ασθενείς που νοσούν από σκληρόδερμα θα εμφανίσουν συμπτώματα και από τον πνεύμονα [107].

Ο αποκλεισμός των αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων είναι κλινικής σημασίας καθώς οι ασθενείς θα χρειαστούν διαφορετική αντιμετώπιση για την καλύτερη διαχείριση της νόσου. Μέσω σωστής αξιολόγησης των συμπτωμάτων και με τις εξετάσεις αίματος που αποτελούν ελέγχους ρουτίνας πλέον, αυξάνεται η διαγνωστική ακρίβεια. Οι δείκτες που αξιολογούνται στο αίμα είναι τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), αντισώματα έναντι κυκλικών κιτρουλινωμένων πεπτιδίων (αντι-CCP), τα αντιουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα (ANCA) και ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) [12], [44].

Μέσα από τους ελέγχους που γίνονται όλα τα χρόνια έχει προταθεί μία ομάδα κατάταξης των ασθενών με ΔΔΠ χωρίς όμως κριτήρια υπέρ αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να έχουν εστίες διάμεσης πνευμονίας στην HRCT θώρακα ή/και σε δείγμα ιστού από βιοψία πνεύμονα. Επίσης πρέπει να έχει αξιολογηθεί σωστά η κλινική τους εικόνα αποκλείοντας γνωστά αίτια διάμεσης πνευμονίας και να μην πληρούνται τα κριτήρια για αυτοάνοσο ρευματικό νόσημα. Τότε μπορεί να τεθεί η διάγνωση της διάμεσης πνευμονίας με αυτοάνοσα χαρακτηριστικά (Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features, IPAF). Πιο συγκεκριμένα τα κριτήρια για τη διάγνωση οργανώνονται σε τρεις κατηγορίες: την κλινική εικόνα με εξωπνευμονικά χαρακτηριστικά (clinical domain), το προφίλ των αντισωμάτων (serologic domain) και την ακτινολογική/ιστοπαθολογική εικόνα (morphologic domain). Ο ασθενής με IPAF θα πρέπει να έχει τουλάχιστον ένα

χαρακτηριστικό από τουλάχιστον δύο κατηγορίες. Τα χαρακτηριστικά της κάθε κατηγορίας συνοψίζονται στην εικόνα που ακολουθεί [108].

- A. Clinical Domain
- Distal digital fissuring (i.e., "Mechanic hands")
 - Distal digital tip ulceration
 - Inflammatory arthritis or polyarticular morning joint stiffness > 60 min
 - Palmar telangiectasia
 - Raynaud's phenomenon
 - Unexplained digital oedema
 - Unexplained fixed rash on the digital extensor surfaces (Gotttron's sign)
- B. Serological Domain
- ANA $\geq 1:320$ titre, diffuse, speckled, homogeneous patterns or ANA nucleolar pattern (any titre) or ANA centromere pattern (any titre)
 - RF $\geq 2 \times$ ULN
 - Anti-CCP
 - Anti-dsDNA
 - Anti-Ro (SS-A)
 - Anti-La (SS-B)
 - Anti-ribonucleoprotein
 - Anti-SmithAnti-topoisomerase (Scl-70)
 - Anti-tRNA synthetase (e.g., Jo-1, PL-7, PL-12, others are: EJ, OJ, KS, Zo, Ha)
 - Anti-PM/Scl
 - Anti-CADM140 (anti-MDA5)
- C. Morphological domain
1. Suggestive radiology patterns by HRCT
 - NSIP
 - OP
 - NSIP with OP overlap
 - LIP
 2. Histopathology patterns or features by surgical lung biopsy:
 - NSIP
 - OP
 - NSIP with OP overlap
 - LIP
 - Interstitial lymphoid aggregates with germinal centres
 - Diffuse lymphoplasmacytic infiltration (with or without lymphoid follicles)
 3. Multi-compartment involvement (in addition to IP):
 - Pleural effusion or thickening (not otherwise explained)
 - Pericardial effusion or thickening (not otherwise explained)
 - Small airways disease (by PFTs, imaging or pathology)
 - Pulmonary vasculopathy

Εικόνα 4: Κατηγορίες για ταξινόμηση IPAF

Η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων σε ΔΔΠ, ειδικά στην ΙΠΙ περιγράφηκε πρώτη φορά το 1960. Οι Turner- Warwick και Doniach απομόνωσαν για πρώτη φορά τον ρευματοειδή παράγοντα και τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) σε ασθενείς με ΙΠΙ [109]. Τα επόμενα χρόνια πραγματοποιήθηκαν πολλές μελέτες όπου παρατηρήθηκαν και άλλα αυτοαντισώματα όπως τα ANCA αντισώματα [110]–[114]. Τα ANA και ο RF έχουν εντοπιστεί στο 1-53% και 6-17% των ΙΠΙ ασθενών, αντίστοιχα [115]. Από την άλλη

πιο ειδικά αντισώματα όπως είναι τα ANCA και τα anti-CCP έχουν εντοπιστεί στο 0-32% και 1-13% των ΠΠ ασθενών, αντίστοιχα [113], [115].

Πραγματοποιούνται πολλές μελέτες σχετικά με την κλινική τους σημασία σε ασθενείς με ΠΠ. Η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων έχει συσταθεί ως κλινικό εργαλείο, και σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα ευρήματα (κλινικά, ακτινολογικά, εργαστηριακά) προσφέρει πλεονεκτήματα για σωστή διάγνωση και χορήγηση κατάλληλης θεραπείας. Στα αυτοάνοσα νοσήματα τα επίπεδα συγκεκριμένων και καλά μελετημένων κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων έχουν συσχετιστεί με την πρόοδο της νόσου [116]. Στην ΠΠ έχει παρατηρηθεί ότι υψηλά επίπεδα κάποιων αυτοαντισωμάτων (π.χ αντισώματα έναντι των HER2 κυττάρων) συνδέονται με οξείες παροξύνσεις, έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας ακόμη και θάνατο [117].

1.3.1.1 Προφίλ αυτοαντισωμάτων

Η συμμετοχή των αυτοαντισωμάτων στο ανοσοποιητικό σύστημα όπως και σε άλλες διάφορες παθήσεις, π.χ αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, μελετάται εδώ και πολλά χρόνια. Παρόλα αυτά, ο ακριβής ρόλος τους παραμένει ασαφής. Τα αυτοαντισώματα έχουν παθογενετικό ρόλο αλλά μπορεί να δρουν και ως ανοσορυθμιστές και να συμμετέχουν στη ρύθμιση της ομοιόστασης [118]. Αυτοαντισώματα τα οποία "επιτίθενται" σε αυτοαντιγόνα που είτε εκκρίνονται είτε εντοπίζονται στη μεμβράνη των κυττάρων δρουν ή διαταράσσοντας τη λειτουργία της πρωτεΐνης στόχος (αυτοαντιγόνο) ή επάγοντας τη λύση των κυττάρων στόχων [119]. Τέτοια αντισώματα συμμετέχουν στην ανάπτυξη διαφόρων τύπων αυτοάνοσων νοσημάτων, συστηματικών και μη, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω.

Στην κλινική πράξη, το προφίλ των αντισωμάτων που ελέγχεται προς αποκλεισμό αυτοάνοσων νοσημάτων είναι μεγάλο. Η πιο κοινή εξέταση αίματος είναι ο έλεγχος για αντιπυρηνικά αυτοαντισώματα (anti- nuclear autoantibodies, ANA), που χαρακτηρίζει μία ομάδα αντισωμάτων που στοχεύουν εαυτά αντιγόνα του πυρήνα. Η ανίχνευση των ANA γίνεται με τη μέθοδο του ανοσοφθορισμού, κατά την οποία κύτταρα Hep2 επωάζονται με τον ορό μελέτης. Αν ένα δείγμα ορού είναι θετικό για ANA, αξιολογείται ο τύπος του φθορισμού και γίνεται περαιτέρω έλεγχος [120].

Τα αντισώματα έναντι των εκχυλίσιμων πυρηνικών αντιγόνων (extractable- nuclear antibodies, anti- ENA) είναι μία ομάδα αντιπυρηνικών αντισωμάτων έναντι ορισμένων αντιγόνων του πυρήνα που ονομάζονται πυρηνικές ριβονουκλεοπρωτεΐνες. Τα πιο κοινά αντιγόνα που εκκρίνονται από τον πυρήνα είναι τα Smith (SM), η ριβονουκλεοπρωτεΐνη (RNP), τα SSA/Ro, SSB/La, Jo-1 και Scl-70 (anti-topoisomerase I). Κάθε ένα από αυτά έχει συσχετιστεί με διαφορετικό νόσημα όπως φαίνεται και στον πίνακα που ακολουθεί (πίνακας 3).

Πίνακας 3: Συσχέτιση αντιγόνων με αυτοάνοσα νοσήματα

Εκχυλίσμα πυρηνικά αντιγόνα	Νόσημα
SM	ΣΕΛ
RNP	Mixed CTD
SSA/Ro	ΣΕΛ, σύνδρομο Sjogren
SSB/La	Σύνδρομο Sjogren
Jo-1	Μυοσίτιδα
Scl-70	Σκληρόδερμα

Τα αντι-ουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies ANCA) είναι μία ομάδα αντισωμάτων που όπως λέει και το όνομά τους συνδέονται με αντιγόνα ουδετεροφίλων. Τα ANCA αντισώματα εμφανίζονται με δύο διαφορετικά προφίλ ανάλογα με το αντιγόνο το οποίο δεσμεύουν. Το αντιγόνο cANCA είναι η πρωτεΐνωση 3 (proteinase 3, PR3) και το αντιγόνο pANCA η μυελοπεροξειδάση (myeloperoxidase, MPO). Η ανίχνευση των ANCA στον ορό αίματος έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση αυτοάνοσης αγγειίτιδας μικρών αγγείων καθώς προκαλούν αποκοκκίωση ουδετεροφίλων και αγγειακή φλεγμονή [121].

Για την αξιολόγηση ασθενών με συμπτώματα συμβατά με ΣΕΛ πραγματοποιείται μέτρηση αντισωμάτων έναντι της διπλής αλυσίδας του DNA (anti- double stranded DNA, anti-dsDNA). Τα αντισώματα αυτά ανιχνεύονται στο 70% των ασθενών με διάγνωση ΣΕΛ [122], [123].

Ο ρευματοειδής παράγοντας (Rheumatoid Factor, RF) δεν ανιχνεύεται μόνο σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά και σε άλλες αυτοάνοσες και μη παθήσεις. Το 80% των ασθενών με ΡΑ έχουν θετικό έλεγχο για RF αλλά υπάρχει ένα 4% υγιών ατόμων με ανιχνεύσιμα επίπεδα RF στο αίμα τους [124], [125]. Ο RF συνδέεται με το Fc τμήμα των ανοσοσφαιρινών IgG, IgM και πιο σπάνια IgA [126]. Μέσω αυτής της σύνδεσης προκαλείται καταστροφή του ιστού στην περιοχή των αρθρώσεων.

1.4 Βιοδείκτες στην ΙΠΙ

Σύμφωνα με τον FDA ως βιοδείκτης ορίζεται το μόριο που μπορεί να μετρηθεί και να αξιολογηθεί κατάλληλα ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διαδικασιών, της εξέλιξης ενός νοσήματος ή της ανταπόκρισης ενός οργανισμού σε κάποια παρέμβαση πχ. θεραπεία [127]. Στην κλινική πράξη αυτό μεταφράζεται ως εξής, κάθε παράμετρος που μπορεί να ληφθεί από τον ασθενή, από βασικές πληροφορίες έως τον γονοτυπικό έλεγχο αυτού μπορεί να θεωρηθεί ως βιοδείκτης. Η χρήση τους στην ιατρική καθημερινότητα είναι σχετικά πρόσφατη και η μελέτη αυτών συνεχώς αναπτύσσεται και βελτιώνεται [128]. Έτσι, έχουμε χρήσιμα εργαλεία που βοηθούν στην καλύτερη κατανόηση των ασθενειών και των κλινικών θεραπειών. Υπάρχουν προδιαθεσικοί βιοδείκτες μέσω των οποίων θα μπορούσαν να εντοπίζονται άτομα με υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν ένα νόσημα. Επίσης, έχουμε στα χέρια μας διαγνωστικούς και προγνωστικούς βιοδείκτες όπου ενισχύουν τη διαγνωστική διαδικασία και βιοδείκτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μιας θεραπείας. Επιπλέον οι βιοδείκτες

χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατο τελικό σημείο σε κλινικές μελέτες. Επί του παρόντος, σύμφωνα με τις παγκόσμιες οδηγίες ATS/ERS/JRS/ALAT δε συνιστάται η μέτρηση οποιουδήποτε βιοδείκτη με σκοπό τη διάκριση της ΙΙΙ από κάποια άλλη ΔΔΠ σε ασθενείς που είναι κλινικά ύποπτοι για ΙΙΙ. Επίσης δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες για διαθέσιμους προγνωστικούς βιοδείκτες ή βιοδείκτες θεραπευτικής παρακολούθησης. Για να μπορούν να χρησιμοποιηθούν πρέπει να είναι αναπαραγώγιμοι, να μελετηθούν σε μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες και σε ετερογενείς πληθυσμούς.

Ανιχνεύσιμοι βιοδείκτες σε περιφερικό αίμα ασθενών, σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και στον εκπνεόμενο αέρα προσφέρουν αυξημένο εύρος εφαρμογών σε σύγκριση με τη βιοψία πνεύμονα ή οποιαδήποτε επεμβατική διαδικασία [129]. Υπάρχουν αρκετά προγνωστικά μοντέλα που χρησιμοποιούν κλινικές, φυσιολογικές και ακτινολογικές μεταβλητές και επιτρέπουν τη πιθανή πρόβλεψη της θνησιμότητας των ασθενών με ΙΙΙ [130]. Παρόλα αυτά απαιτούνται πιο ισχυροί βιοδείκτες που να είναι σε θέση να προβλέψουν τη συμπεριφορά των ασθενών στο μέλλον με την πρόοδο της νόσου. Τέτοιοι θα μπορούσαν να θεωρηθούν οι παράμετροι που αξιολογούνται από τις δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας και ακτινολογικά χαρακτηριστικά. [131], [132]. Οι μοριακοί βιοδείκτες, από την άλλη, προσφέρουν δεδομένα σχετικά με την παθοφυσιολογία της νόσου και μέσω αυτών μπορούν να οριστούν διαφορετικοί φαινότυποι ασθενών με διαφορετική πρόγνωση. Μέχρι στιγμής έχουν ανιχνευθεί μόρια με ικανότητα διάκρισης ασθενών από υγιή πληθυσμό, προσφέροντας πληροφορίες σχετικά με τη σοβαρότητα της νόσου και την εξέλιξή της [129], [133].

Λόγω της κυτταρικής παθοφυσιολογίας της ΙΙΙ, οι περισσότεροι καλά μελετημένοι βιοδείκτες σχετίζονται με τη δυσλειτουργία των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων, τα μόρια της εξωκυττάριας ύλης, τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και την

απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος [129]. Σημαντικός βιοδείκτης για την έκβαση της ΙΠΠ αποτελεί η επιφανειοδραστική πρωτεΐνη Α όπου φαίνεται να είναι αυξημένη σε δείγμα ορού ΙΠΠ ασθενών [134]. Επίσης, σε ορό ασθενών με ΙΠΠ έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα του παράγοντα Krebs von den Lungen 6 (KL-6) που εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα τύπου 2 των κυψελίδων και εκκρίνεται κατά τον πολλαπλασιασμό, ενεργοποίηση και τραυματισμό των κυττάρων. Επίσης συμμετέχει στη διέγερση, στον πολλαπλασιασμό και στη μετανάστευση των ινοβλαστών [135]–[138]. Στην παθογένεια της ΙΠΠ εμπλέκονται πρωτεΐνες που σχετίζονται με την αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ύλης καθώς και μεταλλοπρωτεϊνάσες MMP [139]. Αυτές οι πρωτεΐνες προάγουν τη μετάπτωση του επιθηλίου σε μεσεγχυματικό, μια διαδικασία κατά την οποία τα επιθηλιακά κύτταρα αποκτούν μοριακά χαρακτηριστικά μεσεγχυματικών κυττάρων. Με αυτό τον τρόπο τα κύτταρα εκκρίνουν μόρια εξωκυττάριας ύλης, προσελκύουν προ-ινωτικούς παράγοντες και αναστέλλεται η σωστή επούλωση του πνευμονικού ιστού. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες αποτελούν μία μεγάλη οικογένεια πρωτεϊνών με κύριο εκπρόσωπο στην ινωτική διαδικασία την MMP7 πρωτεΐνη. Η MMP7 είναι ο πιο υποσχόμενος διαγνωστικός και προγνωστικός βιοδείκτης [140]–[142]. Ένα άλλο μόριο που συμμετέχει ενεργά στην ινωτική διαδικασία και στη φλεγμονή που αναπτύσσεται είναι η χημειοκίνη CXCL13, μία πρωτεΐνη υπεύθυνη για τη μετανάστευση και ενεργοποίηση των Β-κυττάρων στο φλεγμονώδη ιστό. Τα επίπεδα αυτής είναι αυξημένα σε δείγματα αίματος και ιστού ΙΠΠ ασθενών [143]. Έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο προόδου της νόσου όχι μόνο σε ΙΠΠ ασθενείς αλλά και σε ασθενείς με κάποια άλλη ΔΔΠ και κάποιο αυτοάνοσο ρευματικό νόσημα [143]–[145]. Το ανοσοποιητικό σύστημα συμμετέχει ενεργά στην ανάπτυξη και πρόοδο της ίνωσης, καθώς έχουν βρεθεί πολλές άλλες κυτταροκίνες που εμπλέκονται στην ΙΠΠ εκτός από την CXCL13 [81].

Τα μονοπάτια που ενεργοποιούνται κατά την ινωτική διαδικασία είναι πολλά και περίπλοκα. Έτσι είναι δύσκολο να βρεθεί ένας βιοδείκτης, ειδικός τόσο για τη διάγνωση όσο και τη πρόγνωση της ΠΠ. Πλέον αναπτύσσονται μοντέλα παρακολούθησης ασθενών με πρωτεΐνες του ανοσοποιητικού συστήματος που ρυθμίζουν την ενεργοποίησή του και τη φλεγμονή [38], [146], [147].

B. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η καλύτερη κατανόηση της Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ύψωσης σε κλινικό και βιολογικό πλαίσιο αποτέλεσε τον πρωταρχικό στόχο της παρούσας μελέτης. Για το λόγο αυτό μελετήθηκε το προφίλ αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με διαγνωσμένη ΙΠΠ σε διάστημα 3 ετών από τη διάγνωση. Επίσης το προφίλ των αυτοαντισωμάτων των ασθενών συσχετίστηκε με τις λειτουργικές δοκιμασίες ελέγχου της αναπνοής και τη θνητότητα. Όλες οι εξετάσεις αίματος και ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάγνωση και μετά από 12, 24 και 36 μήνες. Καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η συσχέτιση του ανοσολογικού προφίλ με την πρόοδο της νόσου και ο ορισμός διαφορετικών φαινοτύπων ασθενών.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1.1 Πληθυσμός μελέτης

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν, προοπτικά, δεδομένα από 102 ασθενείς. Η διάγνωση έγινε σύμφωνα με τις παγκόσμιες οδηγίες ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 [11], [12], [44].

Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τη μελέτη και τους δόθηκε ο απαραίτητος χρόνος ώστε να υπογράψουν το έντυπο συγκατάθεσης, σύμφωνα με τη Συνθήκη του Ελσίνκι.

Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και οι ίδιοι υποβλήθηκαν σε δοκιμασίες ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας και συλλογή ορού αίματος για ανίχνευση αυτοαντισωμάτων.

Η δειγματοληψία έγινε σε προγραμματισμένες επισκέψεις παρακολούθησης, συγκεκριμένα κατά τη διάγνωση και μετά από 12, 24 και 36 μήνες.

Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν τα ακόλουθα:

- Να πληρούνται τα κριτήρια διάγνωσης της ΙΙΙ
- Ακτινολογική εικόνα με πρότυπο UIP σε αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ευκρίνειας
- Καλή συνεργασία του ασθενή με τις δοκιμασίες ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας

Η διάγνωση τέθηκε από διεπιστημονική ομάδα αποτελούμενη από πνευμονολόγο, ρευματολόγο και ακτινολόγο.

2.2.2 Έλεγχος αυτοαντισωμάτων

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος των εξής αυτοαντισωμάτων:

1. ANA (antinuclear antibody)
2. anti-ENA (extractable nuclear antigen)
3. anti- SSA (Ro) και anti- SSB (La)
4. anti- RNP (ribonucleoprotein)
5. anti- SM (Smith)
6. anti- Scl70 (topoisomerase 1)
7. anti-Jo1
8. antineutrophil cytoplasmic antibodies cytoplasmic and perinuclear (cANCA and pANCA, αντίστοιχα)
9. anti-dsDNA (double stranded DNA)
10. anti-CCP (cyclic citrullinated peptide)

και ο ρευματοειδής παράγοντας RF (rheumatoid factor).

Τα δείγματα αναλύθηκαν με τις εξής μεθόδους:

- EUROLINE Blot test

Ως στερεά φάση χρησιμοποιούνται μεμβράνες επικαλυμμένες με αντιγόνα. Στην αρχή, τα αντισώματα που υπάρχουν σε ένα δείγμα συνδέονται με τα συνδεδεμένα με τη μεμβράνη αντιγόνα. Σε επόμενο βήμα προστίθεται ένα σημασμένο αντίσωμα αλκαλικής φωσφατάσης, το οποίο συνδέεται με τα συγκεκριμένα αντισώματα. Στη συνέχεια προστίθεται nitro blue tetrazolium chloride/5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate (NBT/BCIP) το οποίο αντιδρά με την αλκαλική φωσφατάση. Εάν υπάρχουν συγκεκριμένα αντισώματα στο δείγμα του ασθενούς εμφανίζεται μία σκούρα γραμμή στην αντίστοιχη θέση του αντιγόνου. Η ένταση του χρώματος της γραμμής είναι ανάλογη με τη συγκέντρωση του αντισώματος στο δείγμα [148].

- ELISA

Κατά την ELISA χρησιμοποιούνται αντιγόνα ή αντισώματα επικαλυμμένα σε πλάκες πολυστερενίου σε πιάτα 96 θέσεων. Αυτά αποτελούν και την στερεή φάση. Η τεχνική χρησιμοποιείται για ημι-ποσοτικό ή ποσοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων ή αντιγόνων. Το δείγμα του ασθενούς επωάζεται με τη στερεή φάση. Εάν περιέχει ειδικά αντισώματα, αυτά συνδέονται με το αντιγόνο της στερεής φάσης. Σε επόμενο βήμα προστίθεται ένα σημασμένο με υπεροξειδάση αντίσωμα το οποίο συνδέεται με τα συγκεκριμένα αντισώματα. Μόλις προστεθεί το υπόστρωμα της υπεροξειδάσης καταλύεται η αντίδραση και παράγεται αλλάζει χρώμα το διάλυμα. Η ένταση του χρώματος είναι ανάλογη της συγκέντρωσης των αντισωμάτων στο δείγμα του ασθενούς. Αυτό μετατρέπεται σε συγκέντρωση μέσω μιας πρότυπης καμπύλης [149].

- Έμμεσος ανοσοφθορισμός (Indirect immunofluorescence)

Στον ανοσοφθορισμό χρησιμοποιούνται φθορίζοντα αντισώματα ώστε να ανιχνευθούν αντιγόνα ή αντισώματα σε ιστούς ή κύτταρα. Στο πρώτο στάδιο ο ορός του δείγματος αραιώνεται και τα αντισώματα συνδέονται με αντιγόνα της στερεάς φάσης. Σε επόμενο βήμα ένα αντίσωμα σημασμένο με φλουορεσκεΐνη (φθοροφόρο) συνδέεται με τα συγκεκριμένα αντισώματα από το δείγμα του ασθενούς. Η ανάλυση γίνεται με τη βοήθεια μικροσκοπίου φθορισμού [150].

- και Ανοσονεφελομετρία

Η μέθοδος εφαρμόζεται για ποσοτικό προσδιορισμό των αντισωμάτων στον ορό των ασθενών. Η συγκέντρωση των αντισωμάτων του δείγματος προσδιορίζεται μέσω της μέτρησης της σκέδασης του φωτός του ανοσοσυμπλέγματος που δημιουργείται στο εξεταζόμενο διάλυμα. Η ποσότητα της σκέδασης μετράται ως οπτική πυκνότητα. Καθώς η συγκέντρωση του αντιγόνου αυξάνεται το σκεδαζόμενο φως αυξάνεται [151].

Σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστεί, για το EUROLINE Blot test έγινε χρήση του Euroimmun EUROLINE kit. Όλα τα δείγματα ορού δοκιμάστηκαν σε αραιώση 1/101 και ακολουθήθηκαν τα εξής βήματα:

1. Επώαση των strips με 1,5ml sample buffer για 5min/ rocking shaker/ RT
2. Απόρριψη του sample buffer
3. Προσθήκη 1,5ml δείγματος και επώαση για 30min/ rocking shaker/RT
4. Απόρριψη του δείγματος και πλύσεις 3x5min
5. Προσθήκη 1,5ml αραιωμένου alkaline phosphatase-labelled anti-human IgG
6. Επώαση για 30min/ rocking shaker/RT
7. Επανάληψη του βήματος 4
8. Προσθήκη 1,5ml διαλύματος substrate
9. Επώαση για 10min/ rocking shaker/RT
10. Η αντίδραση σταματάει με απόρριψη του διαλύματος και πλύσεις 3x1min με απιονισμένο νερό

Στη συνέχεια τα strips αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό EurolineScan που παρέχει αυτοματοποιημένη πυκνομετρική ποσοτικοποίηση. Σύμφωνα με τον κατασκευαστή, το cut-off όριο θετικότητας ορίζεται στα 11AU, ενώ οριακά θετικά αποτελέσματα λαμβάνουμε για 6-10 AU.

Παράλληλα, τα δείγματα ορού απεστάλησαν στο ανοσολογικό εργαστήριο του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας.

Το αποτέλεσμα για τα ANA αντισώματα θεωρήθηκε θετικό εάν ήταν >1:80 και για τα ANCA αντισώματα εάν ήταν >1:20.

Οι μέθοδοι δεν υπήρξαν πειραματικές και εφαρμόστηκε η συνήθης πρακτική.

2.2.3 Δοκιμασία ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας (Pulmonary Function Tests, PFTs)

Στις δοκιμασίες ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας ανήκουν η σπιρομέτρηση, η μέτρηση των πνευμονικών όγκων και η μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων [152].

Η σπιρομέτρηση είναι μια απλή αλλά βασική εξέταση κατά τη διάρκεια της οποίας καταγράφονται οι δυναμικοί όγκοι. Συγκεκριμένα μετράει τον όγκο αέρα μιας δυναμικής εκπνοής μετά από μια μέγιστη εισπνοή (Forced Vital Capacity, FVC) και τον όγκο αέρα της εκπνοής στο 1^ο δευτερόλεπτο της προσπάθειας (Forced Expiratory Volume in 1st second, FEV1). Μέσω αυτής, μπορούμε να εκτιμήσουμε και άλλες παραμέτρους που θα μας βοηθήσουν τόσο στη διάγνωση όσο και στην παρακολούθηση διαφόρων παθήσεων των πνευμόνων.

Οι παράμετροι οι οποίες αξιολογούνται είναι:

Πίνακας 4: Παράμετροι αξιολόγησης πνευμονικής λειτουργίας

Forced Expiratory Volume in first second, FEV1	Όγκος αέρα που εκπνέεται δυναμικά το 1 ^ο δευτερόλεπτο
Forced Vital Capacity, FVC	Βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα, δηλαδή ο όγκος αέρα που εκπνέεται μετά από μέγιστη εισπνοή
FEV1/FVC	Το ποσοστό της ζωτικής χωρητικότητας που εκπνέεται στο 1 ^ο δευτερόλεπτο ($\geq 70\%$ κφ)
Peak Expiratory Flow, PEF	Μέγιστη εκπνευστική ροή
Mean Maximal Expiratory Flow μεταξύ του 25% και του 75% της εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας, MMEF25-75	Μέγιστη μεσοεκπνευστική ροή

Για να είναι αποδεκτή η σπιρομέτρηση πρέπει ο ασθενής να πραγματοποιήσει τρεις προσπάθειες στις οποίες οι τιμές των FVC και FEV1 δεν πρέπει να έχουν μεγαλύτερη απόκλιση από 5% ή 150ml. Αφού πραγματοποιηθούν τρεις αποδεκτές σπιρομετρήσεις, λαμβάνονται τα αποτελέσματα. Οι τιμές εκφράζονται ως απόλυτες και ως ποσοστό σε σύγκριση με τις προβλεπόμενες για το συγκεκριμένο άτομο. Οι προβλεπόμενες τιμές εξαρτώνται από την ηλικία, το φύλο, το ύψος και το βάρος [152], [153]. Αυτές οι παράμετροι είναι τυπικές για τον προσδιορισμό αποφρακτικών, περιοριστικών και μικτών αναπνευστικών προτύπων.

Επιπλέον των παραμέτρων που αναφέρονται παραπάνω, μπορούμε να μετρήσουμε τους στατικούς όγκους της αναπνευστικής φυσιολογίας που αποτελούν το άθροισμα περισσότερων από του ενός πνευμονικών όγκων. Η μέτρηση των στατικών όγκων έγινε με τη μέθοδο της πληθυσμογραφίας. Η μέθοδος αυτή αποτελεί το “gold standard” για τη μέτρηση των πνευμονικών όγκων [154].

Τέλος η μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων DLCO μας παρέχει πληροφορίες για την ακεραιότητα της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης. Η δοκιμασία DLCO αξιολογεί την ικανότητα μεταφοράς αερίου από τις κυψελίδες στο αίμα των τριχοειδών. Ο ασθενής θα εισπνεύσει ένα μίγμα αερίων ηλίου και μονοξειδίου του άνθρακα, θα συγκρατήσει την εισπνοή του για 10sec και θα εκπνεύσει. Με αυτόν τον τρόπο προσδιορίζεται η διάχυση του μονοξειδίου του άνθρακα [155], [156].

Η τιμή που λαμβάνουμε είναι διορθωμένη για την αιμοσφαιρίνη του ασθενή.

Σύμφωνα με τον αλγόριθμο που ακολουθούμε για τα περιοριστικά νοσήματα, οι ασθενείς με ΙΙΙ έχουν χαμηλή FVC και χαμηλή DLCO, όπως αυτές ορίζονται από τις παγκόσμιες οδηγίες [152], [157]. Η πρόοδος της νόσου χαρακτηρίζεται από ετήσια μείωση της FVC και της DLCO κατά 5% και 10%, αντίστοιχα.

Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς πραγματοποίησαν PFTs κατά τη διάγνωση και μετά από 12, 24 και 36 μήνες.

2.2.4. Στατιστική Ανάλυση

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσος μέρος (\pm Τυπική απόκλιση, SD) για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή και ως διάμεση τιμή (\pm Τυπική Σφάλμα, SE) για τις μεταβλητές με μη κανονική κατανομή. Για να προσδιοριστεί εάν μία συνεχής μεταβλητή έχει κανονική ή όχι κατανομή χρησιμοποιήθηκε το Kolmogorov- Smirnov τεστ. Οι συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή αναλύθηκαν με Student's t-test ή oneway Anova. Οι συνεχείς μεταβλητές με μη κανονική κατανομή αναλύθηκαν με Mann-Whitney-U και Wilcoxon, ή Kruskal-Wallis τεστ.

Για την επιβίωση, πραγματοποιήθηκε ανάλυση Kaplan Meier και ο σχετικός κίνδυνος ελέγχθηκε με παλινδρόμηση Cox.

Τέλος, για τις κατηγορικές παραμέτρους χρησιμοποιήθηκε Chi-square τεστ.

Η ανάλυση όλων των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS (IBM SPSS, έκδοση 25). Ως ελάχιστη τιμή στατιστικής σημαντικότητας, p- value, ορίστηκε το 0,05.

2.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.2.1 Περιγραφική ανάλυση δείγματος

Στη μελέτη συμμετείχαν 102 ασθενείς με μέση ηλικία τα 71,8 ($\pm 9,5$) έτη και αναλογία ανδρών/γυναικών 4:1. Από τους 102 συμμετέχοντες, οι 13 ήταν νυν καπνιστές και οι 63 πρώην καπνιστές. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας και συλλέχθηκε ορός αίματος την ημέρα της διάγνωσης, 12, 24, 36 μήνες μετά. Η παρακολούθηση των ασθενών ολοκληρώθηκε μετά από 3 έτη. Η μέση τιμή της FVC ήταν $2,67 \pm 0,84$ L ($77,48 \pm 19,22\%$) και της DLCO $3,96 \pm 1,53$ mmol/min/kPa ($48,20 \pm 16,4\%$), κατά τη διάγνωση.

Όλα τα παραπάνω στοιχεία φαίνονται στον πίνακα 5 που ακολουθεί.

Πίνακας 5: Δημογραφικά στοιχεία και κλινικά χαρακτηριστικά

	Σύνολο	Ασθενείς με αρνητικό τεστ αυτοαντισωμάτων	Ασθενείς με θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων	p- value
Ασθενείς	102	55	47	-
Ηλικία (μέση τιμή ± SD)	71,80 ± 9,50	72,40 ± 9,60	71,10 ± 9,43	>0.05
Άρρεν	80,40%	83,60%	76,60%	>0.05
Καπνιστική συνήθεια (ποτέ/πρώην/νυν)	25,5%/61,8%/12,7%	20%/69,1%/10,9%	31,9%/53,2%/14,9%	>0.05
FVC κατά τη διάγνωση (FVC%, μέση τιμή ± SD)	2,67 ± 0,84 (77,48 ± 19,22%)	2,66 ± 0,9 (77,66 ± 21,88%)	2,67 ± 0,75 (79,02 ± 17,42%)	>0.05
DLCO κατά τη διάγνωση (DLCO%, μέση τιμή ± SD)	3,96 ± 1,53 (48,2 ± 16,4%)	3,85 ± 1,6 (45,92 ± 15,92%)	4,09 ± 1,45 (51,01 ± 16,89%)	>0.05
Ολικό ΔFVC (μέση τιμή ± SD)	-5.26 ± 13.63%	-2.85 ± 14.1%	-7.73 ± 12.7%	>0.05
Ολικό ΔDLCO (μέση τιμή ± SD)	-14.45 ± 2.05%	-14.45 ± 14.26%	-7.86 ± 12.42%	0.041
Μέσο ετήσιο ΔFVC (μέση τιμή ± SE/SD)	-1.45 ± 0.61%	-1.23 ± 2.46%	-1.78 ± 4.01%	>0.05
Μέσο ετήσιο ΔDLCO (μέση τιμή ± SE/SD)	-4.82 ± 7.41%	-6.92 ± 6.81%	-3.73 ± 7.53%	0.042

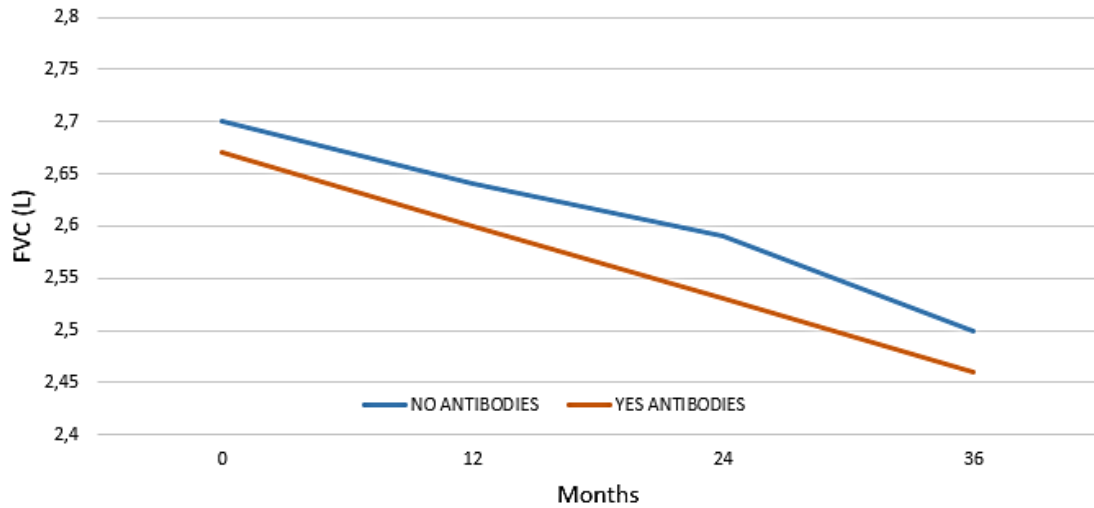
Ολικό ΔFVC ή ΔDLCO(ρυθμός μεταβολής)= ποσοστιαία διαφορά της απόλυτης τιμής των FVC και DLCO 3 χρόνια μετά τη διάγνωση
 Μέσο ετήσιο ΔFVC ή ΔDLCO (ρυθμός μεταβολής)= μέση τιμή της μείωσης του ποσοστού FVC και DLCO κατά τη διάρκεια 1, 2 και 3 ετών από τη διάγνωση, SD, standard deviation; SE, standard error

2.2.2 Ερευνητικά Ερωτήματα – Αποτελέσματα

1) Σε τι ποσοστό ανιχνεύονται τα αυτοαντισώματα; Υπάρχει συσχέτιση αυτών με τις λειτουργικές δοκιμασίες της αναπνοής; Συσχετίζεται η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων με την θνητότητα;

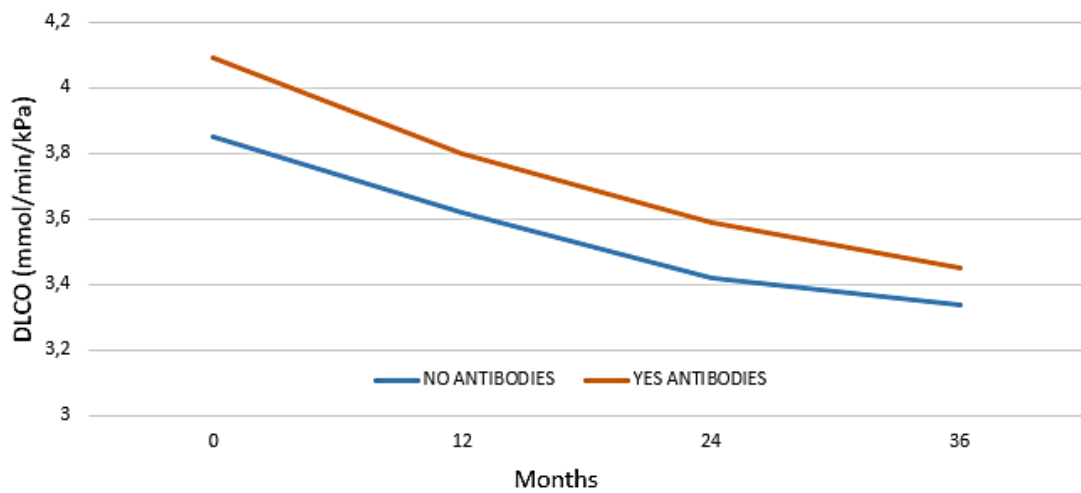
Αρχικά, απομονώθηκε ορός αίματος από όλους τους ασθενείς και επεξεργάστηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Διαπιστώθηκε ότι 47 από τους 102 (48%) ασθενείς είχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα αυτοαντισωμάτων σε κάποιο σημείο της παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου. Τα ANA αντισώματα ανιχνεύθηκαν σε 35 ασθενείς (74.5%), ενώ 14 ασθενείς (29.7%) είχαν θετικό τεστ για τον RF. Μόλις 5 ασθενείς (10.6%) είχαν θετικό κάποιο αντίσωμα από το πάνελ των ειδικών αντισωμάτων, κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Έτσι, καταλήξαμε σε δύο ομάδες μελέτης, ασθενείς χωρίς ανιχνεύσιμα αυτοαντισώματα (ομάδα ελέγχου) και ασθενείς με θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων.

Στη συνέχεια θελήσαμε να απαντήσουμε στο αν υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες, γι' αυτό και συσχετίστηκαν τα δημογραφικά στοιχεία και οι παράμετροι της λειτουργικής δοκιμασίας ελέγχου των πνευμόνων FVC και DLCO. Δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά. Σε επόμενο στάδιο συσχετίστηκε η παρουσία αυτοαντισωμάτων με την FVC και DLCO.



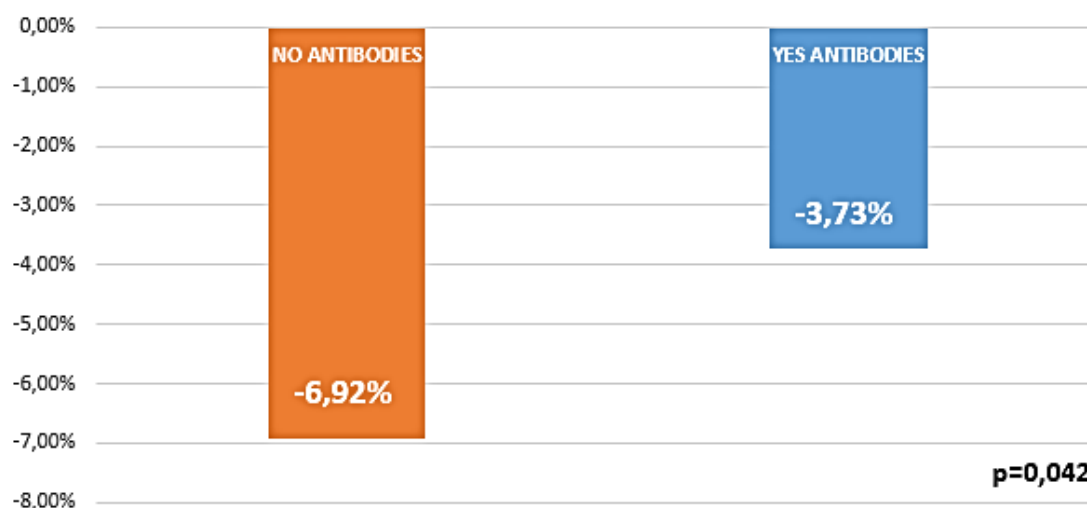
Εικόνα 5: Αλλαγές στην FVC σύμφωνα με το προφίλ των αυτοαντισωμάτων

Όπως φαίνεται στην εικόνα 5, ο ρυθμός μείωσης της FVC ήταν ανεξάρτητος από την παρουσία θετικών αυτοαντισωμάτων ($R= 0,99$, $p>0.05$).



Εικόνα 6: Αλλαγές στην DLCO σύμφωνα με το προφίλ των αυτοαντισωμάτων

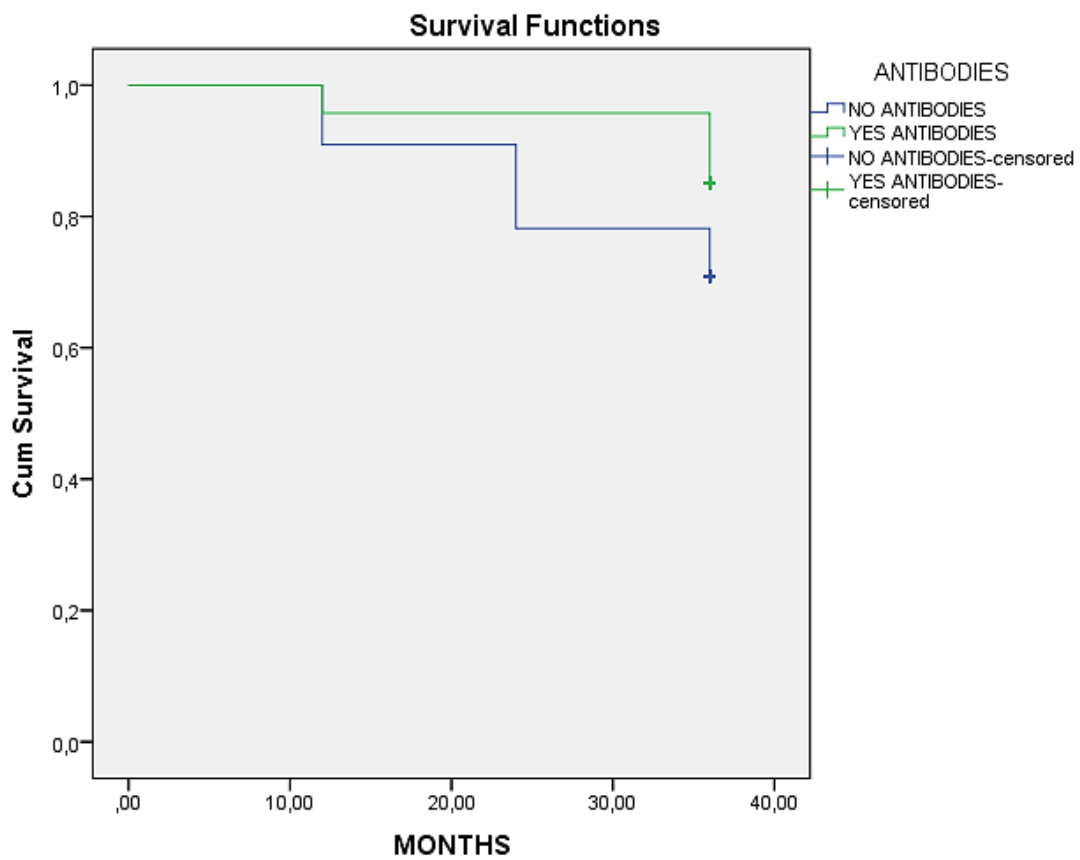
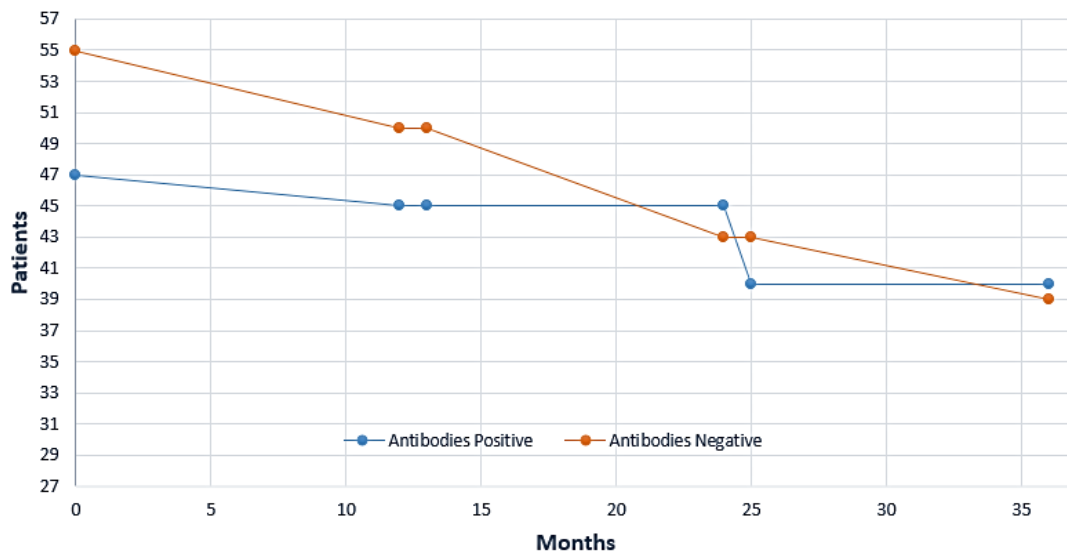
Αντιθέτως, όλοι οι ασθενείς στους οποίους ανιχνεύθηκαν υψηλά επίπεδα αυτοαντισωμάτων παρουσίασαν επιβράδυνση του ρυθμού μείωσης της DLCO ($R=0,99$, $p>0.05$).



Εικόνα 7: Μέση ετήσια μείωση της DLCO σύμφωνα με το προφίλ των αυτοαντισωμάτων (mean Δ DLCO, ρυθμός μεταβολής)

Συγκεκριμένα φαίνεται ότι η μέση τιμή της ποσοστιαίας μείωσης της DLCO στην ομάδα ελέγχου άγγιξε το 6,92%, ενώ στην ομάδα των ασθενών με θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων ήταν 3,73%, για τα 3 χρόνια παρακολούθησης. Μία στατιστικά σημαντική παρατήρηση ($p= 0,042$).

Επόμενο βήμα ήταν να ελεγχεί αν υπάρχει επίπτωση της ανίχνευσης υψηλών επιπέδων αυτοαντισωμάτων στη θνητότητα.



Εικόνα 8: Καμπύλη Kaplan Meier σύμφωνα με το προφίλ των αυτοαντισωμάτων

Όπως φαίνεται στην παραπάνω εικόνα (εικόνα 8) δεν υπάρχει συσχέτιση της ύπαρξης αυτοαντισωμάτων με τη θνητότητα. Παρόλα αυτά παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων έχουν καλύτερη επιβίωση (HR = 0,77. 95% CI 0,23–1,33).

Επίσης παρατηρήθηκε ότι το φύλο, η ηλικία, οι απόλυτες τιμές και τα ποσοστά FVC και DLCO καθώς και η ετήσια πτώση αυτών δε συσχετίστηκαν με τη θνητότητα. Αντιθέτως, η παράμετρος DLCO κατά τη διάγνωση (HR = 1.66. 95% CI 1.09–2.54 $p = 0.018$) και η μείωση της DLCO μετά από έναν χρόνο παρακολούθησης συσχετίστηκαν με τη θνητότητα (HR = 0.94 95% CI 0.89–1, $p = 0.049$).

2) Μπορούν να υπάρξουν διαφορετικοί φαινότυποι ανάλογα με το προφίλ των αυτοαντισωμάτων; Υπάρχουν διαφορές ανάλογα με τον φαινότυπο σε επίπεδο λειτουργικής δοκιμασίας πνευμόνων και θνητότητα;

Από την ανάλυση των ασθενών μας, παρατηρήσαμε 3 ομάδες με θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων, οι οποίες ήταν οι εξής:

- Ομάδα Α (+/+): ασθενείς οι οποίοι είχαν θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων κατά τη διάγνωση και παρέμεινε θετικό μέχρι και 3 έτη μετά (N=29)
- Ομάδα Β (-/+): ασθενείς οι οποίοι είχαν αρνητικό τεστ αυτοαντισωμάτων κατά τη διάγνωση αλλά κατά τη διάρκεια της μελέτης θετικοποιήθηκε (N=11)
- Ομάδα Γ (+/-): ασθενείς οι οποίοι είχαν θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων κατά τη διάγνωση αλλά κατά τη διάρκεια της μελέτης αρνητικοποιήθηκε (N=7)

και μία ομάδα ελέγχου, ομάδα Δ (-/-) με ασθενείς οι οποίοι είχαν αρνητικό τεστ αυτοαντισωμάτων καθόλη τη διάρκεια της παρακολούθησης (N=55)

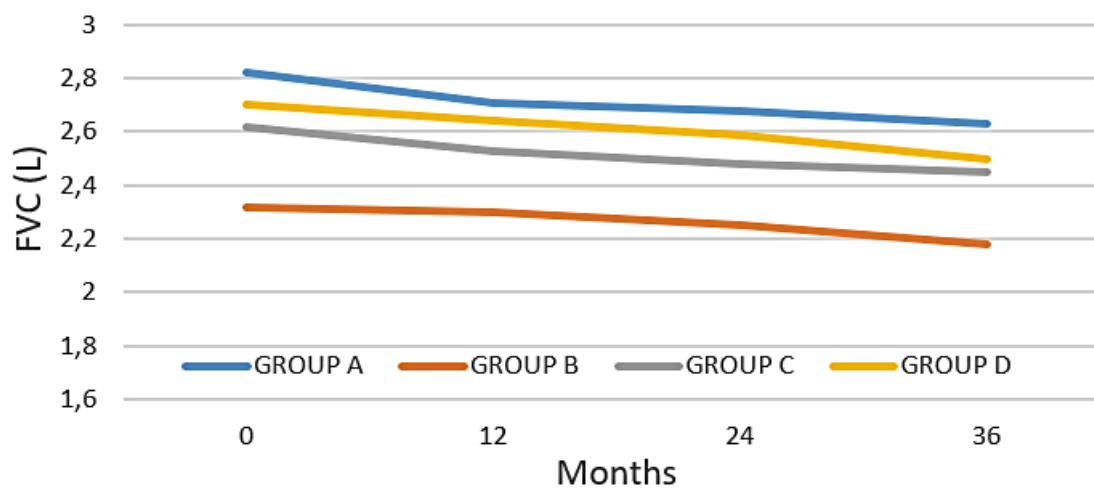
Τα δημογραφικά στοιχεία και οι μέσοι όροι της FVC και DLCO για την κάθε ομάδα μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί (πίνακας 6).

Πίνακας 6: Συγκριτικά στοιχεία μεταξύ των ομάδων μελέτης

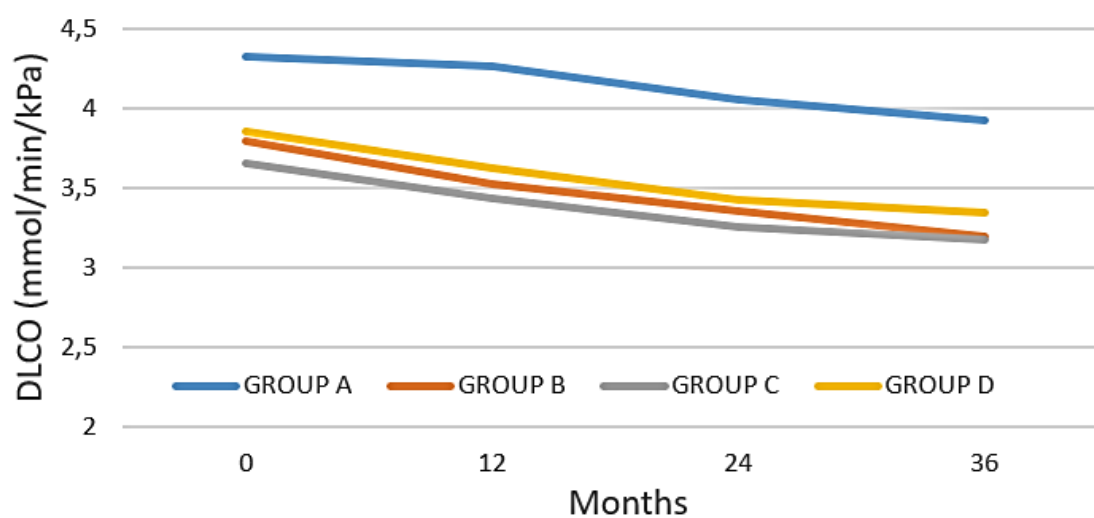
	Ομάδα Α (+/+)	Ομάδα Β (-/+)	Ομάδα Γ (+/-)	Ομάδα Δ (-/-)	p- value
Ασθενείς	29	11	7	55	-
Ηλικία (μέση τιμή ± SD)	70,03 ± 10,2	71,54 ± 9,41	74,86 ± 5,21	72,40 ± 9,60	>0.05
Άρρεν	82,80%	72,70%	57,10%	83,60%	>0.05
Καπνιστική συνήθεια (ποτέ/πρώην/νυν)	24,1%/58,6%/17,2%	36,4%/45,5%/18,2%	57,1%/42,9%/0%	20%/69,1%/10,9%	>0.05
FVC κατά τη διάγνωση (FVC%, μέση τιμή ± SD)	2,82 ± 0,75 (79,26% ±16,44%)	2,37 ± 0,57 (74,92% ±14,36%)	2,62 ± 0,83 (78,45% ±8,76%)	2,66 ± 0,9 (77,66% ± 21,88%)	>0.05
DLCO κατά τη διάγνωση (DLCO%, μέση τιμή ± SD)	4,32 ± 1,56 (52,42% ±18,07%)	3,79 ± 1,35 (49,5% ± 17,5%)	3,65 ± 1,16 (47,52% ±11,13%)	3,85 ± 1,6 (45,92% ± 15,92%)	>0.05
Ολικό ΔFVC (μέση τιμή ± SD)	-6,78%	-9,73%	-8,29%	-2,85%	>0.05
Ολικό ΔDLCO (μέση τιμή ± SD)	-14,45%	-12%	-12,14%	-14,45%	>0.05
Μέσο ετήσιο ΔFVC (μέση τιμή ± SE/SD)	-1,76%	-3,78%	-2,81%	-1,23%	>0.05
Μέσο ετήσιο ΔDLCO (μέση τιμή ± SE/SD)	-4,29%	-3,95%	-4,19%	-6,92%	>0.05

Ολικό ΔFVC ή ΔDLCO (ρυθμός μεταβολής) = ποσοστιαία διαφορά της απόλυτης τιμής των FVC και DLCO 3 χρόνια μετά τη διάγνωση
Μέσο ετήσιο ΔFVC ή ΔDLCO (ρυθμός μεταβολής) = μέση τιμή της μείωσης του ποσοστού FVC και DLCO κατά τη διάρκεια 1, 2 και 3 ετών από τη διάγνωση, SD, standard deviation; SE, standard error

Στη συνέχεια, προσπαθήσαμε να αξιολογήσουμε αν υπάρχουν συσχετίσεις σε επίπεδο FVC, DLCO και θνητότητας με τις διάφορες ομάδες ασθενών με αυτοαντισώματα .



Εικόνα 9: Αλλαγές στην FVC για κάθε ομάδα μελέτης (group A +/+, group B -/+, group C +/-, group D -/-)



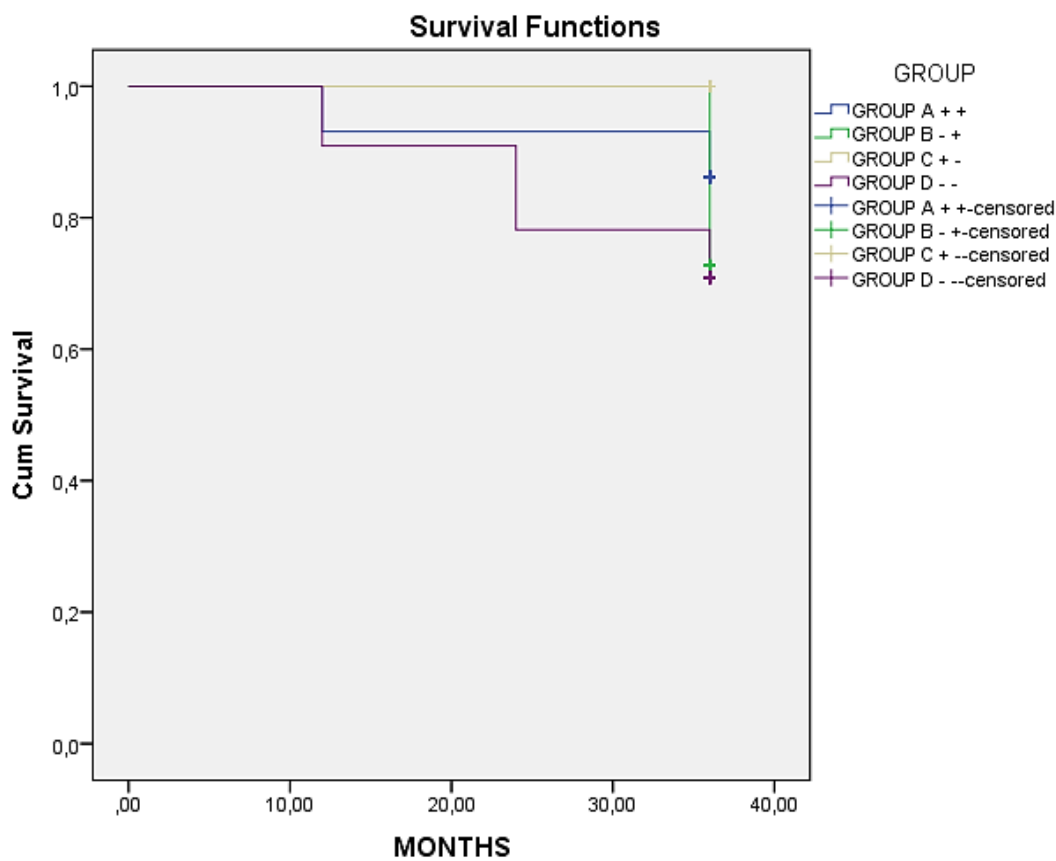
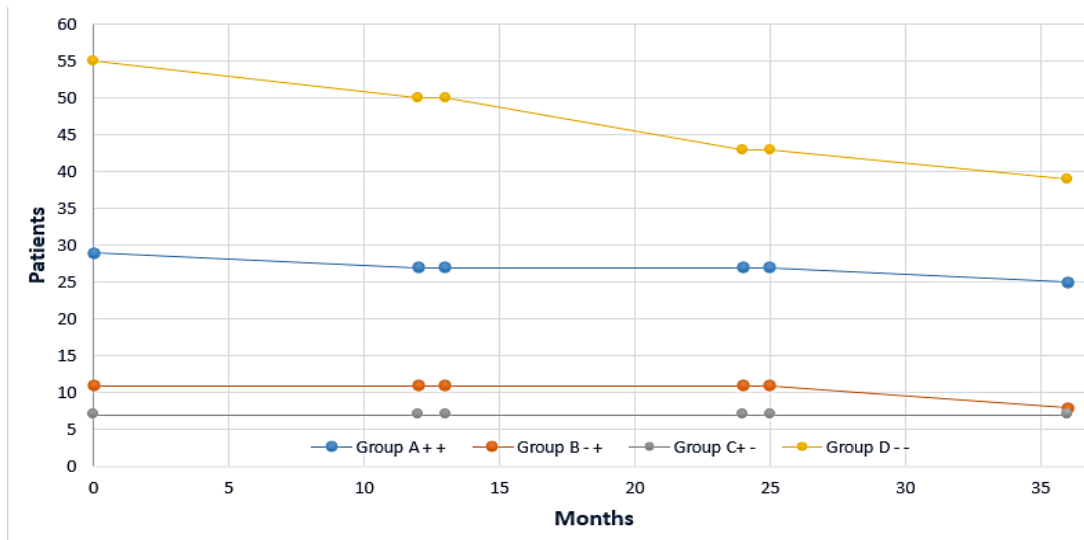
Εικόνα 10: Αλλαγές στην DLCO για κάθε ομάδα μελέτης (group A +/+, group B -/+, group C +/-, group D -/-)

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διάφορα στην μείωση της FVC και της DLCO ανάμεσα στις ομάδες μελέτης. Η σύγκριση πραγματοποιήθηκε με την ομάδα ελέγχου και ο δείκτης συσχέτισης απεικονίζεται στον πίνακα που ακολουθεί.

Πίνακας 7: Δείκτης συσχέτισης των FVC και DLCO με τις ομάδες μελέτης

R FVC	groups D:C 0.94	groups D:B 0.98	group D:A 0.94	p>0.05
R DLCO	groups D:C 0.99	groups D:B 0.99	group D:A 0.94	p>0.05

Τέλος αξιολογήθηκε η επιβίωση των ασθενών για την κάθε ομάδα μελέτης.



Εικόνα 11: Καμπύλη Kaplan Meier για τις ομάδες μελέτης

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά κατά τον έλεγχο της επιβίωσης για όλες τις ομάδες μελέτης (εικόνα 11). Φαίνεται ότι η καμπύλη επιβίωσης είναι παρόμοια, ανεξάρτητα από το πότε ανιχνεύθηκε υψηλός τίτλος αντισωμάτων.

2.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ΙΙΙ είναι η πιο επιθετική μορφή διάμεσων πνευμονοπαθειών και εμφανίζει τη χειρότερη πρόγνωση όλων. Τα τυπικά ευρήματα στην HRCT θώρακα (πρότυπο UIP) και η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων προς αποκλεισμό κάποιου υποκείμενου αυτοάνοσου ρευματικού νοσήματος επιβεβαιώνουν τη διάγνωση αυτής. Τα αυτοαντισώματα έχουν κλινική σημασία στα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα και φαίνεται ότι ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΙΙΙ. Οι περιπτώσεις ασθενών με ΙΙΙ και ανιχνεύσιμα αυτοαντισώματα είναι σχετικά συχνές χωρίς να έχει διευκρινιστεί πλήρως η κλινική σημασία αυτών στην πρόοδο της ΙΙΙ. Παρόλο που η σημασία τους έχει κεντρίσει το επιστημονικό ενδιαφέρον των ερευνητών εδώ και χρόνια, οι μελέτες που υπάρχουν είναι λίγες.

Η παρούσα μελέτη συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση των ασθενών με ΙΙΙ και τη συσχέτιση των αυτοαντισωμάτων με τον ρυθμό μείωσης των παραμέτρων PFTs σε ΙΙΙ ασθενείς με και χωρίς ανιχνεύσιμα αυτοαντισώματα. Πληθώρα παραμέτρων έχουν μελετηθεί μέχρι τώρα, αλλά η παραπάνω έρευνα είναι από τις λίγες που προσδιορίζει την επίπτωση της ύπαρξης των αυτοαντισωμάτων στους ΙΙΙ ασθενείς. Σύμφωνα με τα δεδομένα, φαίνεται ότι οι ασθενείς στους οποίους ανιχνεύθηκαν αυτοαντισώματα στο αίμα κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, έχουν αργή πρόοδο νόσου όπως αυτή εκφράζεται από την μείωση της DLCO, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, υπήρχε μια τάση για καλύτερη επιβίωση στους ασθενείς με θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντικό αυτό το αποτέλεσμα.

Ο έλεγχος των αυτοαντισωμάτων χρησιμοποιείται ευρέως ώστε να οδηγηθούμε σε μια οριστική διάγνωση, παρόλα αυτά παραμένει ασαφές εάν ανιχνεύονται πιο συχνά σε ΙΙΙ

ασθενείς σε σύγκριση με υγιή άτομα. Στην μελέτη των Lee και συνεργατών, η οποία είναι μία από τις λίγες που συσχετίζει την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων με την κλινική εικόνα ασθενών, παρατήρησαν ότι θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων ανιχνεύθηκε στο 22% των ΙΙΙ ασθενών (n=67), το οποίο ήταν παρόμοιο με την ομάδα ελέγχου (n=52) [110]. Δεν υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στη μελέτη τους, ωστόσο, ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι στην ομάδα ΙΙΙ το ποσοστό των αντρών ήταν 75% σε σύγκριση με το 50% της ομάδας ελέγχου και ότι υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ANA αντισωμάτων σε υγιείς γυναίκες.

Η ετερογένεια μεταξύ μελετών σε σημαντικές παραμέτρους όπως τα φυσιολογικά όρια διάγνωσης των τεστ, τα δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμού, η επιλογή αυτοαντισωμάτων και η μέθοδος ανίχνευσης αυτών εμποδίζει την ανάλυση και σύγκριση δεδομένων σχετικά με την κλινική σημασία των αυτοαντισωμάτων. Η ομάδα του Fischer και η ομάδα του Kang μελέτησαν ασθενείς με ΙΙΙ και θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων, και παρατήρησαν ότι τα ANA αυτοαντισώματα ανιχνεύθηκαν στο 34% (n= 285) και στο 31, 5% των ασθενών (n=526), αντίστοιχα [111], [158], [159]. Παρόλα αυτά η ύπαρξή τους δε συσχετίστηκε με καλύτερη ή χειρότερη πορεία νόσου. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι το 48% των ΙΙΙ ασθενών είχαν θετικό τεστ για ANA, RF ή κάποιο άλλο αυτοαντίσωμα και το 34,4% εμφάνισε ANA \geq 1:160. Το προφίλ των αυτοαντισωμάτων της δική μας μελέτης είναι παρόμοιο με τη δική τους κοόρτη και οι ασθενείς με θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων δεν είχαν ενδείξεις για κάποιο αυτοάνοσο ρευματικό νόσημα. Τα υψηλά ποσοστά εμφάνισης των ANA αντισωμάτων μπορούν να εξηγηθούν εν μέρη λόγω της ηλικίας των ασθενών. Η μέση ηλικία διάγνωσης της ΙΙΙ είναι τα 65- 70 έτη · 71 έτη στη δική μας μελέτη, και ο τίτλος των ANA αντισωμάτων αυξάνεται με την ηλικία [160], [161].

Σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης θετικού τεστ αυτοαντισωμάτων παρατηρήθηκε σε δύο μελέτες με κοινή μεθοδολογία. Πιο συγκεκριμένα, στην πρώτη μελέτησαν 58 άτομα και παρατήρησαν ότι το 41,4% εμφάνισε θετικό τεστ και στη δεύτερη μελέτησαν 386 άτομα και μόλις το 16,8% είχε θετικό αποτέλεσμα στον έλεγχο αυτοαντισωμάτων [112], [162]. Και οι δύο ερευνητικές ομάδες έλεγξαν πληθώρα ειδικών αυτοαντισωμάτων όπως τα ANCA, anti SSA / SSB, antiScl70 και antiJo-1, μία τακτική που μειώνει σε έναν βαθμό την πιθανότητα εσφαλμένης ταξινόμησης των ασθενών ως “αρνητικοί” για αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα λόγω μη ελέγχου δοκιμασμένων δεικτών χυμικής αυτοανοσίας. Παρόλα αυτά, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας αυτοαντισωμάτων και της επιβίωσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην μελέτη των Moua και συνεργατών αναφέρουν πως θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων μπορεί να εμφανιστεί έως και στο 1/3 των επιβεβαιωμένων με βιοψία ασθενών με ΙΠΙ, χωρίς όμως σχετική κλινική σημασία [112]. Ακόμη και ασθενείς με ANA \geq 1:320 ή/ και ανιχνεύσιμα ειδικά αυτοαντισώματα δεν εμφανίζουν μεταβολές στο προσδόκιμο ζωής [163]. Σε αντιπαράθεση με τα ευρήματά μας, στην μελέτη των Goobie και συνεργατών, η πτώση των τιμών των παραμέτρων PFTs, όπως αυτή εκφράζεται από την ετήσια απόλυτη τιμή και το επί της εκατό προβλεπόμενο ποσοστό των FVC και DLCO, κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου παρέμεινε ανεπηρέαστη από το προφίλ αυτοαντισωμάτων των ασθενών [163]. Ωστόσο, αναφορικά με τη μελέτη μας, μετά την προσαρμογή των ορίων πτώσης των παραμέτρων FVC και DLCO, σε >5% και 10% αντίστοιχα, που σχετίζονται με την επιβίωση, η επίδραση των ανιχνεύσιμων αυτοαντισωμάτων στην DLCO γίνεται αμελητέα [164], [165]. Τα παραπάνω δεδομένα υποστηρίζουν την επικρατούσα αντίληψη ότι η εμφάνιση αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα δεν είναι αξιολογήσιμη σε ασθενείς με ΙΠΙ.

Παρόλα αυτά, στην παραπάνω διατριβή παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της πτώσης της DLCO στους ασθενείς με θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων. Επίσης η μείωση της DLCO συσχετίστηκε με τη θνητότητα (HR = 0.94, 95% CI 0.89–1, p = 0.049). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ασθενείς με θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων είχαν χαμηλότερης βαρύτητας νόσο, όπως αυτή εκφράστηκε ως τον χρόνο ζωής χωρίς την ανάγκη μεταμόσχευσης [110]. Παρόλα αυτά, και οι δύο παρατηρήσεις έχουν διαφορούμενη κλινική σημασία. Καλύτερη αντίληψη θα μπορούμε να έχουμε με την παρακολούθηση των ασθενών μας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, δίνοντας ακόμα μεγαλύτερη αξία στην DLCO ως προγνωστικό δείκτη καλύτερης επιβίωσης. Σε μία πρόσφατη μελέτη, οι Ghang και συνεργάτες απέδειξαν ότι η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων που ελέγχονται προς αποκλεισμό της IPAF, αλλά και ANCA αντισωμάτων, σχετίζεται με καλύτερα ποσοστά επιβίωσης [113]. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι η ανοσοτροποποίηση προσφέρει θετικά χαρακτηριστικά (καλύτερη πρόγνωση) στους ασθενείς με θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων όπως έχει περιγραφεί και παλιότερα [166]. Από την άλλη πλευρά, φαίνεται ότι και η θεραπεία επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου. Σε μία πρόσφατη μελέτη παρατήρησαν ότι ασθενείς με ΙΠΙ που λάμβαναν θεραπεία και είχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα αυτοαντισωμάτων, εμφάνιζαν μικρότερα ποσοστά θνητότητας [113]. Αυτά τα αποτελέσματα προσφέρουν μία νέα οπτική καθώς φαίνεται ότι η παρουσία αυτοαντισωμάτων μπορεί να είναι παθοβιολογικής σημασίας. Η συνεχής μελέτη αυτών θα μας βοηθήσει στην εμπέδωση νέων μηχανισμών που μπορεί να ενέχονται στην παθογένεια της νόσου.

Η μέτρηση των επιπέδων αυτοαντισωμάτων στις συνήθεις επισκέψεις παρακολούθησης των ασθενών με πιθανή αρχική διάγνωση ΙΠΙ, έχει βρεθεί να βοηθάει στην εύρεση κάποιου αυτοάνοσου ρευματικού νοσήματος. Η εμφάνιση της νόσου μπορεί να περιορίζεται μόνο σε πνευμονικές εκδηλώσεις με αποτέλεσμα να έχουμε λάθος

διάγνωση και παρακολούθηση. Για παράδειγμα, σε μια μεγάλη κινεζική μελέτη βρήκαν ότι στο 25,1% των ασθενών με διάμεση πνευμονοπάθεια ανιχνεύθηκαν υψηλά επίπεδα αυτοαντισωμάτων μετά την αρχική διάγνωση [167].

Μέσα από τις δικές μας παρατηρήσεις επιδιώξαμε να μεταφράσουμε με έναν διαφορετικό τρόπο την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων στους ΙΙΙ ασθενείς. Μπορεί η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων να μη συσχετίστηκε με τη θνητότητα αλλά ασθενείς με θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων φαίνεται να έχουν καλύτερη επιβίωση. Μέχρι στιγμής γνωρίζουμε ότι τα αυτοαντισώματα χρησιμοποιούνται προς αποκλεισμό κάποιου αυτοάνοσου ρευματικού νοσήματος. Παρόλα αυτά, εικάζεται ότι ο τακτικός έλεγχος θα μπορούσε να εντοπίσει ασθενείς στους οποίους ενεργοποιείται η έμφυτη ανοσία έναντι αυτοαντιγόνων, κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου [168]. Η κλινική εικόνα των ασθενών με ΙΙΙ παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια, καθώς υπάρχουν ασθενείς με αργή ή γρήγορη πρόοδο νόσου. Έχει παρατηρηθεί και παλιότερα ότι τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων είναι αυξημένα σε ασθενείς με ταχεία εξέλιξης νόσο σε σύγκριση με ασθενείς όπου η νόσος προχωρά βραδύτερα [169]. Η ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας και η παραγωγή αυτοαντισωμάτων έχουν συνδεθεί με πολλές κυτταρικές διεργασίες, όπως ο μεταβολισμός των αμινοξέων και των λιπιδίων, σε ασθενείς με ΙΙΙ, καθώς φαίνεται να δρουν ως μεσολαβητές στην εξέλιξη της νόσου, επαναπρογραμματίζοντας τα μονοπάτια του μεταβολισμού [170]–[172]. Λαμβάνοντας υπόψιν αυτό, μπορούμε να θεωρήσουμε την αλλαγή του ανοσολογικού προφίλ ως τον προάγγελο της αλλαγής της πνευμονικής λειτουργίας και ακόμη της απάντησης στην ανοσοκαταστολή [173]. Παρά το γεγονός ότι η παρούσα μελέτη δεν έδειξε σημαντική διαφορά τόσο στη μείωση της λειτουργικής ικανότητας των πνευμόνων όσο και στην επιβίωση των ασθενών που μελετήθηκαν, αξίζει να αποσαφηνιστεί η συμμετοχή των

αυτοαντισωμάτων στις φλεγμονώδεις διαδικασίες κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου.

Παρά το μικρό μέγεθος του εξετασθέντος πληθυσμού, τα στοιχεία της παρούσας μελέτης φαίνεται να συμφωνούν με το γεγονός ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί η ανάπτυξη αυτοάνοσου ρευματικού νοσήματος σε ασθενείς με θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων και αρχική διάγνωση την ΙΠΙ. Η παρακολούθηση πρέπει να γίνεται από διεπιστημονική ομάδα ώστε να υπάρχει σωστή αντιμετώπιση. Οι διαφορετικοί φαινότυποι ασθενών με αυτοαντισώματα που δημιουργήθηκαν στη δική μας μελέτη είχαν μικρό αριθμό ασθενών και αυτό μείωσε τη δυναμική της στατιστικής ανάλυσης. Παρόλα αυτά εξετάστηκε ένα εκτενές προφίλ αυτοαντισωμάτων για κάθε ασθενή και παρατηρήθηκε ότι μικρός αριθμός ασθενών είχε ανιχνεύσιμους δείκτες χυμικής ανοσοαπάντησης εκτός από τα αντισώματα ANA και τον RF και κανείς δεν ανέπτυξε αυτοάνοσο ρευματικό νόσημα.

Ο μικρός αριθμός ασθενών και δεδομένων περιορίζει τη μελέτη μας σε ένα βαθμό. Η θεραπεία με αντιϊνωτικά φάρμακα και οι συννοσηρότητες δε λήφθηκαν υπόψη στη μελέτη και μπορεί να είχαν αντίκτυπο. Ένας ακόμα περιορισμός είναι η απουσία δεδομένων για οξείες παροξύνσεις που χρειάστηκαν νοσηλεία ή κάποια άλλη παρενέργεια που μπορεί να εμφάνισαν οι ασθενείς το διάστημα παρακολούθησης και οδήγησαν σε υποεκτίμηση της επιβίωσης.

Η κλινική σημασία των αυτοαντισωμάτων στην πρόοδο της ΙΠΙ παραμένει υπό αμφισβήτηση. Τα αποτελέσματά μας ενίσχυσαν παλαιότερες μελέτες σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά και τη βαρύτητα της νόσου. Επίσης παρείχαν πληροφορίες για φαινότυπους ασθενών με ξεχωριστά χαρακτηριστικά και διαφορετική πορεία νόσου.

Παρόλα αυτά η παρακολούθηση πρέπει να συνεχιστεί διότι οι ασθενείς με θετικό τεστ αυτοαντισωμάτων μπορεί να αναπτύξουν αυτοάνοσο ρευματικό νόσημα στο μέλλον.

Πρόκληση αποτελεί η καταγραφή και ανάλυση δεδομένων σε real time μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και την καταγραφή και συσχέτιση περισσότερων μεταβλητών. Τέτοιες μελέτες προσφέρουν μία καινούρια προσέγγιση της νόσου και μέσω αυτών θα κατανοήσουμε καλύτερα την ετερογένεια της ΠΠ και μπορεί να μας προσφέρει καινούρια εργαλεία με διαγνωστική, προγνωστική και θεραπευτική αξία.

3. Βιβλιογραφία

- [1] R. Chaudhry and B. Bordoni, “Anatomy, Thorax, Lungs,” *StatPearls*, Jul. 2022, Accessed: Aug. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470197/>.
- [2] A. L. John B. West, *West’s respiratory physiology : the essentials (Tenth edition.)*. Wolters Kluwer. 2016.
- [3] V. S. LeBleu, B. MacDonald, and R. Kalluri, “Structure and function of basement membranes,” *Exp. Biol. Med.*, vol. 232, no. 9, pp. 1121–1129, 2007, doi: 10.3181/0703-MR-72.
- [4] T. Hussell, S. Lui, C. Jagger, D. Morgan, and O. Brand, “The consequence of matrix dysfunction on lung immunity and the microbiome in COPD,” *Eur. Respir. Rev.*, vol. 27, no. 148, 2018, doi: 10.1183/16000617.0032-2018.
- [5] J. L. Balestrini and L. E. Niklason, “Extracellular matrix as a driver for lung regeneration,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 43, no. 3, p. 568, Mar. 2015, doi: 10.1007/S10439-014-1167-5.
- [6] P. J. Wolters, H. R. Collard, and K. D. Jones, “Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis,” *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, vol. 9, no. 3, pp. 157–179, 2014, doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104706.
- [7] Q. Mei, Z. Liu, H. Zuo, Z. Yang, and J. Qu, “Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis,” *Front. Pharmacol.*, vol. 12, no. January, pp. 1–14, 2022, doi: 10.3389/fphar.2021.797292.
- [8] A. Desmouliere, A. Geinoz, F. Gabbiani, and G. Gabbiani, “Transforming

- growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts,” *J. Cell Biol.*, vol. 122, no. 1, p. 103, Jul. 1993, doi: 10.1083/JCB.122.1.103.
- [9] “<https://www.biorender.com/template/fibroblast-and-fibrin-activity-in-wound-healing>.” .
- [10] W. D. Travis *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.*, vol. 188, no. 6, pp. 733–748, 2013, doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- [11] G. Raghu *et al.*, “AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 198, no. 5, pp. 44–68, 2018, doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- [12] G. Raghu *et al.*, “Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 205, no. 9, pp. E18–E47, 2022, doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
- [13] E. A. Belloli, R. Beckford, R. Hadley, and K. R. Flaherty, “Idiopathic non-specific interstitial pneumonia,” *Respirology*, vol. 21, no. 2, pp. 259–268, 2016, doi: 10.1111/resp.12674.
- [14] N. Bernardinello, S. Petrarulo, E. Balestro, E. Cocconcelli, M. Veltkamp, and P. Spagnolo, “Pulmonary sarcoidosis: Diagnosis and differential diagnosis,”

- Diagnostics*, vol. 11, no. 9, pp. 1–14, 2021, doi: 10.3390/diagnostics11091558.
- [15] E. Seixas, M. Ferreira, P. Serra, R. Aguiar, I. Cunha, and P. G. Ferreira, “Criteria for progressive fibrotic hypersensitivity pneumonitis in a Portuguese patient cohort,” *African J. Thorac. Crit. Care Med.*, vol. 28, no. 4, pp. 163–166, 2022, doi: 10.7196/AJTCCM.2022.v28i4.250.
- [16] V. Cottin, L. Wollin, A. Fischer, M. Quaresma, S. Stowasser, and S. Harari, “Fibrosing interstitial lung diseases: Knowns and unknowns,” *Eur. Respir. Rev.*, vol. 28, no. 151, pp. 1–9, 2019, doi: 10.1183/16000617.0100-2018.
- [17] A. Karakatsani *et al.*, “Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece,” *Respir. Med.*, vol. 103, no. 8, pp. 1122–1129, 2009, doi: 10.1016/j.rmed.2009.03.001.
- [18] G. Raghu *et al.*, “Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: An exploratory, placebo-controlled trial,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 178, no. 9, pp. 948–955, 2008, doi: 10.1164/rccm.200709-1446OC.
- [19] T. E. King *et al.*, “Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial,” *Lancet*, vol. 374, no. 9685, pp. 222–228, 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60551-1.
- [20] “Prednisone, Azathioprine, and N -Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis ,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no. 21, pp. 1968–1977, 2012, doi: 10.1056/nejmoa1113354.
- [21] L. Richeldi, H. R. Collard, and M. G. Jones, “Idiopathic pulmonary fibrosis,” *Lancet*, vol. 389, no. 10082, pp. 1941–1952, 2017, doi: 10.1016/S0140-

6736(17)30866-8.

- [22] J. S. Roh and D. H. Sohn, “Origin and List of DAMPS,” *Immune Netw.*, vol. 18, no. 4, pp. 1–14, 2018.
- [23] D. . Coultas., R. Zumwalt., W. . Black., and R. Sobonya., “The epidemiology of interstitial lung diseases. 1994; 150: 967–972,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 150, pp. 967–972, 1994.
- [24] B. Ley and H. R. Collard, “Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis,” *Clin. Epidemiol.*, vol. 5, no. 1, pp. 483–492, 2013, doi: 10.2147/CLEP.S54815.
- [25] Y. Wakwaya and K. K. Brown, “Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Diagnosis and Outcomes,” *Am. J. Med. Sci.*, vol. 357, no. 5, pp. 359–369, 2019, doi: 10.1016/j.amjms.2019.02.013.
- [26] T. M. Maher *et al.*, “Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis,” *Respir. Res.*, vol. 22, no. 1, pp. 1–10, 2021, doi: 10.1186/s12931-021-01791-z.
- [27] J. Hutchinson, A. Fogarty, R. Hubbard, and T. McKeever, “Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review,” *Eur. Respir. J.*, vol. 46, no. 3, pp. 795–806, Sep. 2015, doi: 10.1183/09031936.00185114.
- [28] A. Diamantopoulos, T. M. Maher, N. Schoof, D. Esser, and C. LeReun, “Influence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Progression on Healthcare Resource Use,” *Pharmacoeconomics - Open*, vol. 3, no. 1, pp. 81–91, 2019, doi: 10.1007/s41669-018-0085-0.
- [29] P. Naoum, A. Skroumpelos, K. Athanasakis, and J. Kyriopoulos, “Idiopathic

- Pulmonary Fibrosis: A Cost Of Illness Analysis In Greece,” *Value Heal.*, vol. 20, no. 9, p. A643, 2017, doi: 10.1016/j.jval.2017.08.1476.
- [30] Z. D. Ilias Dimeas, Sotirios Sinis, Paraskevi Kirgou, Lampropoulos Ioannis, Foteini Malli, Konstantinos Gourgoulisanis, “Cost-IPFfectiveness of antifibrotic treatment: real-life data from a Greek University Hospital,” *Eur. Respir. J.*, vol. 56, no. 4811, 2020, doi: 10.1183/13993003.congress-2020.4811.
- [31] T. E. Fingerlin *et al.*, “Loci for Pulmonary Fibrosis,” *Nat. Genet.*, vol. 45, no. 6, pp. 613–620, 2013, doi: 10.1038/ng.2609.Genome-wide.
- [32] P. Spagnolo *et al.*, “Idiopathic pulmonary fibrosis: disease mechanisms and drug development,” pp. 1–24, 2022, doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107798.Idiopathic.
- [33] M. A. Seibold *et al.*, “A Common MUC5B Promoter Polymorphism and Pulmonary Fibrosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 16, p. 1503, Apr. 2011, doi: 10.1056/NEJMOA1013660.
- [34] Y. Zhang, I. Noth, J. G. N. Garcia, and N. Kaminski, “A Variant in the Promoter of MUC5B and Idiopathic Pulmonary Fibrosis,” doi: 10.1056/NEJMc1013504.
- [35] S. R. Wurdeman *et al.*, “Association Between the MUC5B Promoter Polymorphism and Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis,” *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 5, pp. 498–503, 2017, doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.03.072.Cortical.
- [36] P.-A. Juge *et al.*, “MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, no. 23, p. 2209, Dec.

- 2018, doi: 10.1056/NEJMOA1801562.
- [37] L. Zhu *et al.*, “Tollip, an intracellular trafficking protein, is a novel modulator of the transforming growth factor- β signaling pathway,” *J. Biol. Chem.*, vol. 287, no. 47, pp. 39653–39663, 2012, doi: 10.1074/jbc.M112.388009.
- [38] D. N. O’Dwyer *et al.*, “The peripheral blood proteome signature of idiopathic pulmonary fibrosis is distinct from normal and is associated with novel immunological processes,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. November 2016, pp. 1–13, 2017, doi: 10.1038/srep46560.
- [39] J. A. Kropski *et al.*, “Rare genetic variants in PARN are associated with pulmonary fibrosis in families,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 196, no. 11, pp. 1481–1484, 2017, doi: 10.1164/rccm.201703-0635LE.
- [40] R. Borie *et al.*, “Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis,” *Eur. Respir. J.*, vol. 48, no. 6, pp. 1721–1731, 2016, doi: 10.1183/13993003.02115-2015.
- [41] C. A. Newton *et al.*, “Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival,” *Eur. Respir. J.*, vol. 53, no. 4, 2019, doi: 10.1183/13993003.01641-2018.
- [42] A. Dressen *et al.*, “Analysis of protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a candidate gene sequencing study,” *Lancet Respir. Med.*, vol. 6, no. 8, pp. 603–614, 2018, doi: 10.1016/S2213-2600(18)30135-8.
- [43] G. Chen *et al.*, “XBP1s regulates MUC5B in a promoter variant-dependent

- pathway in idiopathic pulmonary fibrosis airway epithelia,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 200, no. 2, pp. 220–234, 2019, doi: 10.1164/rccm.201810-1972OC.
- [44] G. Raghu *et al.*, “Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 198, no. 5, pp. e44–e68, 2018, doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- [45] G. W. Hunninghake *et al.*, “Radiologic Findings Are Strongly Associated with a Pathologic Diagnosis of Usual Interstitial Pneumonia,” *Chest*, vol. 124, no. 4, pp. 1215–1223, 2003, doi: 10.1378/chest.124.4.1215.
- [46] E. R. Miller *et al.*, “Histopathology of interstitial lung abnormalities in the context of lung nodule resections,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 197, no. 7, pp. 955–958, 2018, doi: 10.1164/rccm.201708-1679LE.
- [47] R. K. Putman, I. O. Rosas, and G. M. Hunninghake, “Genetics and early detection in idiopathic pulmonary fibrosis,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 189, no. 7, pp. 770–778, 2014, doi: 10.1164/rccm.201312-2219PP.
- [48] J. P. Hutchinson, A. W. Fogarty, T. M. McKeever, and R. B. Hubbard, “In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 193, no. 10, pp. 1161–1167, 2016, doi: 10.1164/rccm.201508-1632OC.
- [49] J. H. Park *et al.*, “Mortality and risk factors for surgical lung biopsy in patients with idiopathic interstitial pneumonia,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 31, no. 6, pp. 1115–1119, 2007, doi: 10.1016/j.ejcts.2007.02.035.
- [50] B. Ruaro *et al.*, “Transbronchial lung cryobiopsy and pulmonary fibrosis: A

- never-ending story?,” *Heliyon*, vol. 9, no. 4, p. e14768, 2023, doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14768.
- [51] C. S. King and S. D. Nathan, “Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities,” *Lancet Respir. Med.*, vol. 5, no. 1, pp. 72–84, 2017, doi: 10.1016/S2213-2600(16)30222-3.
- [52] V. Cottin *et al.*, “Combined pulmonary fibrosis and emphysema: A distinct underrecognised entity,” *Eur. Respir. J.*, vol. 26, no. 4, pp. 586–593, 2005, doi: 10.1183/09031936.05.00021005.
- [53] E. Conte, E. Gili, E. Fagone, M. Fruciano, M. Iemmolo, and C. Vancheri, “Effect of pirfenidone on proliferation, TGF- β -induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 58, no. 1, pp. 13–19, 2014, doi: 10.1016/j.ejps.2014.02.014.
- [54] M. Inomata *et al.*, “Pirfenidone inhibits fibrocyte accumulation in the lungs in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis,” *Respir. Res.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–14, 2014, doi: 10.1186/1465-9921-15-16.
- [55] J. Jin *et al.*, “Pirfenidone attenuates lung fibrotic fibroblast responses to transforming growth factor- β 1,” *Respir. Res.*, vol. 20, no. 1, pp. 1–14, 2019, doi: 10.1186/s12931-019-1093-z.
- [56] M. Molina-Molina *et al.*, “Anti-fibrotic effects of pirfenidone and rapamycin in primary IPF fibroblasts and human alveolar epithelial cells,” *BMC Pulm. Med.*, vol. 18, no. 1, pp. 1–13, 2018, doi: 10.1186/s12890-018-0626-4.
- [57] L. Wollin, I. Maillet, V. Quesniaux, A. Holweg, and B. Ryffel, “Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the Tyrosine Kinase inhibitor Nintedanib in

- Experimental Models Of Lung Fibrosiss,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 349, no. 2, pp. 209–220, 2014, doi: 10.1124/jpet.113.208223.
- [58] P. Mésange, V. Poindessous, M. Sabbah, A. E. Escargueil, A. de Gramont, and A. K. Larsen, “Intrinsic bevacizumab resistance is associated with prolonged activation of autocrine VEGF signaling and hypoxia tolerance in colorectal cancer cells and can be overcome by nintedanib, a small molecule angiokinase inhibitor,” *Oncotarget*, vol. 5, no. 13, p. 4709, 2014, doi: 10.18632/ONCOTARGET.1671.
- [59] M. Hibi *et al.*, “FGFR gene alterations in lung squamous cell carcinoma are potential targets for the multikinase inhibitor nintedanib,” *Cancer Sci.*, vol. 107, no. 11, pp. 1667–1676, 2016, doi: 10.1111/cas.13071.
- [60] L. Wollin *et al.*, “Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis,” *Eur. Respir. J.*, vol. 45, no. 5, pp. 1434–1445, 2015, doi: 10.1183/09031936.00174914.
- [61] T. E. King *et al.*, “A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 22, pp. 2083–2092, 2014, doi: 10.1056/nejmoa1402582.
- [62] L. Richeldi *et al.*, “Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis,” *BMC Pulm. Med.*, vol. 20, no. 1, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1186/s12890-019-1030-4.
- [63] H. R. Collard *et al.*, “Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis,” *Eur. Respir. J.*, vol. 49, no. 5, 2017, doi: 10.1183/13993003.01339-2016.

- [64] B. Ley *et al.*, “Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 196, no. 6, pp. 756–761, 2017, doi: 10.1164/rccm.201701-0091OC.
- [65] H. E. Jo *et al.*, “Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: Analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry,” *Eur. Respir. J.*, vol. 49, no. 2, 2017, doi: 10.1183/13993003.01592-2016.
- [66] A. Guenther *et al.*, “The European IPF registry (eurIPFreg): Baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis,” *Respir. Res.*, vol. 19, no. 1, pp. 1–10, 2018, doi: 10.1186/s12931-018-0845-5.
- [67] M. Zurkova *et al.*, “Effect of pirfenidone on lung function decline and survival: 5-yr experience from a real-life IPF cohort from the Czech EMPIRE registry,” *Respir. Res.*, vol. 20, no. 1, pp. 1–11, 2019, doi: 10.1186/s12931-019-0977-2.
- [68] T. M. Dempsey, L. R. Sangaralingham, X. Yao, D. Sanghavi, N. D. Shah, and A. H. Limper, “Clinical effectiveness of antifibrotic medications for idiopathic pulmonary fibrosis,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 200, no. 2, pp. 168–174, 2019, doi: 10.1164/rccm.201902-0456OC.
- [69] J. Behr *et al.*, “Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Long-term results of the INSIGHTS-IPF registry,” *Eur. Respir. J.*, vol. 56, no. 2, 2020, doi: 10.1183/13993003.02279-2019.
- [70] L. H. Lancaster *et al.*, “Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis,” *Eur. Respir. Rev.*, vol. 26, no. 146, 2017, doi: 10.1183/16000617.0057-2017.

- [71] B. Crestani *et al.*, “Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON,” *Lancet Respir. Med.*, vol. 7, no. 1, pp. 60–68, 2019, doi: 10.1016/S2213-2600(18)30339-4.
- [72] V. Cottin *et al.*, “Long-term safety of pirfenidone: Results of the prospective, observational PASSPORT study,” *ERJ Open Res.*, vol. 4, no. 4, 2018, doi: 10.1183/23120541.00084-2018.
- [73] L. Richeldi *et al.*, “Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 22, pp. 2071–2082, 2014, doi: 10.1056/nejmoa1402584.
- [74] U. Costabel *et al.*, “Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: Expert panel discussion on the management of drug-related adverse events,” *Adv. Ther.*, vol. 31, no. 4, pp. 375–391, 2014, doi: 10.1007/s12325-014-0112-1.
- [75] E. Bendstrup *et al.*, “Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: Practical management recommendations for potential adverse events,” *Respiration*, vol. 97, no. 2, pp. 173–184, 2019, doi: 10.1159/000495046.
- [76] P. M. George, C. M. Patterson, A. K. Reed, and M. Thillai, “Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis,” *Lancet Respir. Med.*, vol. 7, no. 3, pp. 271–282, 2019, doi: 10.1016/S2213-2600(18)30502-2.
- [77] L. M. Dowman *et al.*, “The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: A randomised controlled trial,” *Thorax*, vol. 72, no. 7, pp. 610–619, 2017, doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208638.
- [78] C. M. Nolan *et al.*, “Pulmonary Rehabilitation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

- and COPD: A Propensity-Matched Real-World Study,” *Chest*, vol. 161, no. 3, pp. 728–737, 2022, doi: 10.1016/j.chest.2021.10.021.
- [79] M. W. Parker *et al.*, “Fibrotic extracellular matrix activates a profibrotic positive feedback loop,” *J. Clin. Invest.*, vol. 124, no. 4, pp. 1622–1635, 2014, doi: 10.1172/JCI71386.
- [80] A. J. Booth *et al.*, “Acellular Normal and Fibrotic Human Lung Matrices as a Culture System for In Vitro Investigation,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 186, no. 9, p. 866, Nov. 2012, doi: 10.1164/RCCM.201204-0754OC.
- [81] P. Heukels, C. C. Moor, J. H. von der Thüsen, M. S. Wijsenbeek, and M. Kool, “Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment,” *Respir. Med.*, vol. 147, no. January, pp. 79–91, 2019, doi: 10.1016/j.rmed.2018.12.015.
- [82] E. Sari, C. He, and C. Margaroli, “Plasticity towards Rigidity: A Macrophage Conundrum in Pulmonary Fibrosis,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 19, 2022, doi: 10.3390/ijms231911443.
- [83] A. V Misharin *et al.*, “Jem_20162152 2387..2404,” pp. 2387–2404, 2017, [Online]. Available: <https://doi.org/10.1084/jem.20162152>.
- [84] H. Ying, M. Fang, Q. Q. Hang, Y. Chen, X. Qian, and M. Chen, “Pirfenidone modulates macrophage polarization and ameliorates radiation-induced lung fibrosis by inhibiting the TGF- β 1/Smad3 pathway,” *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 25, no. 18, pp. 8662–8675, 2021, doi: 10.1111/jcmm.16821.
- [85] N. W. Todd *et al.*, “Lymphocyte aggregates persist and accumulate in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis,” *J. Inflamm. Res.*, vol. 6, no. 1, pp. 63–70, 2013, doi: 10.2147/JIR.S40673.

- [86] I. P. Fibrosis, “Cutting Edge : Nonproliferating Mature Immune Cells,” 2006.
- [87] G. J. Nuovo *et al.*, “The distribution of immunomodulatory cells in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis,” *Mod. Pathol.*, vol. 25, no. 3, pp. 416–433, 2012, doi: 10.1038/modpathol.2011.166.
- [88] F. Aloisi and R. Pujol-Borrell, “Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases,” *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 6, no. 3, pp. 205–217, 2006, doi: 10.1038/nri1786.
- [89] G. F. Hoyne, H. Elliott, S. E. Mutsaers, and C. M. Prêle, “Idiopathic pulmonary fibrosis and a role for autoimmunity,” *Immunol. Cell Biol.*, vol. 95, no. 7, pp. 577–583, 2017, doi: 10.1038/icb.2017.22.
- [90] C. M. Magro *et al.*, “Idiopathic Pulmonary Fibrosis Related to Endothelial Injury and Antiendothelial Cell Antibodies,” *Hum. Immunol.*, vol. 67, no. 4–5, pp. 284–297, Apr. 2006, doi: 10.1016/J.HUMIMM.2006.02.026.
- [91] R. A. Kahloon *et al.*, “Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with antibodies to heat shock protein 70 have poor prognoses,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 187, no. 7, pp. 768–775, 2013, doi: 10.1164/rccm.201203-0506OC.
- [92] M. Kuwana, A. Gil-Vila, and A. Selva-O’Callaghan, “Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders,” *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, vol. 13, pp. 1–17, 2021, doi: 10.1177/1759720X211032457.
- [93] A. S. Jee *et al.*, “Role of autoantibodies in the diagnosis of connective-tissue disease ILD (CTD-ILD) and interstitial pneumonia with autoimmune features

- (IPAF),” *J. Clin. Med.*, vol. 6, no. 5, pp. 1–21, 2017, doi: 10.3390/jcm6050051.
- [94] and E. L. M. Tim Bongartz, Carlotta Nannini, Yimy F. Medina-Velasquez, Sara J. Achenbach, Cynthia S. Crowson, Jay H. Ryu, Robert Vassallo, Sherine E. Gabriel, “Incidence and Mortality of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Population Based Study,” *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 117, no. 25, pp. 1–21, 2008, doi: 10.1002/art.27405.Incidence.
- [95] C. A. Kelly *et al.*, “Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics-a large multicentre UK study,” *Rheumatol. (United Kingdom)*, vol. 53, no. 9, pp. 1676–1682, 2014, doi: 10.1093/rheumatology/keu165.
- [96] E. Gabbay *et al.*, “Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 156, no. 2 I, pp. 528–535, 1997, doi: 10.1164/ajrccm.156.2.9609016.
- [97] E. J. Kim, H. R. Collard, and T. E. King, “Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: The relevance of histopathologic and radiographic pattern,” *Chest*, vol. 136, no. 5. American College of Chest Physicians, pp. 1397–1405, Nov. 01, 2009, doi: 10.1378/chest.09-0444.
- [98] A. De Lauretis, S. Veeraraghavan, and E. Renzoni, “Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: How does it differ from IPF? How should the clinical approach differ?,” *Chron. Respir. Dis.*, vol. 8, no. 1, pp. 53–82, 2011, doi: 10.1177/1479972310393758.
- [99] H. M. Nurmi, M. K. Purokivi, M. S. Kärkkäinen, H. P. Kettunen, T. A. Selander, and R. L. Kaarteenaho, “Variable course of disease of rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia compared to other subtypes,”

- BMC Pulm. Med.*, vol. 16, no. 1, p. 1, 2016, doi: 10.1186/s12890-016-0269-2.
- [100] G. Reynisdottir *et al.*, “Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis,” *Arthritis Rheumatol.*, vol. 66, no. 1, pp. 31–39, 2014, doi: 10.1002/ART.38201.
- [101] T. Flament, A. Bigot, B. Chaigne, H. Henique, E. Diot, and S. Marchand-Adam, “Pulmonary manifestations of Sjögren’s syndrome,” doi: 10.1183/16000617.0011-2016.
- [102] Y. Wang, Z. Hou, M. Qiu, and Q. Ye, “Risk factors for primary Sjögren syndrome-associated interstitial lung disease,” *J. Thorac. Dis.*, vol. 10, no. 4, p. 2108, Apr. 2018, doi: 10.21037/JTD.2018.03.120.
- [103] I. J. Chen *et al.*, “Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis,” *Clin. Rheumatol.*, vol. 28, no. 6, pp. 639–646, Feb. 2009, doi: 10.1007/S10067-009-1110-6/METRICS.
- [104] Y. Koreeda *et al.*, “Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies,” *Intern. Med.*, vol. 49, no. 5, pp. 361–369, 2010, doi: 10.2169/internalmedicine.49.2889.
- [105] I. Marie *et al.*, “Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome,” *Arthritis Care Res.*, vol. 65, no. 5, pp. 800–808, May 2013, doi: 10.1002/ACR.21895.
- [106] D. J. Gazeley and M. E. Cronin, “Diagnosis and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies,” *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, vol. 3, no. 6, pp. 315–324, 2011, doi: 10.1177/1759720X11415306.

- [107] E. J. Cepeda and J. D. Reveille, “Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: Clinical indications and relevance,” *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 16, no. 6, pp. 723–732, Nov. 2004, doi: 10.1097/01.BOR.0000144760.37777.FA.
- [108] A. Fischer *et al.*, “An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: Interstitial pneumonia with autoimmune features,” *Eur. Respir. J.*, vol. 46, no. 4, pp. 976–987, 2015, doi: 10.1183/13993003.00150-2015.
- [109] M. Turner-Warwick and D. Doniach, “Auto-antibody Studies in Interstitial Pulmonary Fibrosis,” *Br. Med. J.*, vol. 1, no. 5439, p. 886, Apr. 1965, doi: 10.1136/BMJ.1.5439.886.
- [110] J. S. Lee *et al.*, “Prevalence and clinical significance of circulating autoantibodies in idiopathic pulmonary fibrosis,” *Respir. Med.*, vol. 107, no. 2, pp. 249–255, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.rmed.2012.10.018.
- [111] B. H. Kang *et al.*, “Clinical significance of serum autoantibodies in idiopathic interstitial pneumonia,” *J. Korean Med. Sci.*, vol. 28, no. 5, pp. 731–737, May 2013, doi: 10.3346/jkms.2013.28.5.731.
- [112] T. Moua, F. Maldonado, P. A. Decker, C. E. Daniels, and J. H. Ryu, “Frequency and implication of autoimmune serologies in idiopathic pulmonary fibrosis,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 89, no. 3, pp. 319–326, 2014, doi: 10.1016/j.mayocp.2013.11.018.
- [113] B. Ghang *et al.*, “Clinical significance of autoantibody positivity in idiopathic pulmonary fibrosis,” *Respir. Med.*, vol. 155, no. May, pp. 43–48, 2019, doi: 10.1016/j.rmed.2019.07.001.

- [114] M. Katsumata *et al.*, “Frequency and clinical relevance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in idiopathic interstitial pneumonias,” *Respir. Med.*, vol. 154, no. March, pp. 102–108, 2019, doi: 10.1016/j.rmed.2019.06.016.
- [115] H. Kamiya and O. M. Panlaqui, “Systematic review and meta-Analysis of clinical significance of autoantibodies for idiopathic pulmonary fibrosis,” *BMJ Open*, vol. 9, no. 5. BMJ Publishing Group, p. e027849, May 01, 2019, doi: 10.1136/bmjopen-2018-027849.
- [116] W. A. H. Wallace *et al.*, “Circulating antibodies to lung protein(s) in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis,” *Thorax*, vol. 49, no. 3, pp. 218–224, 1994, doi: 10.1136/thx.49.3.218.
- [117] M. Donahoe *et al.*, “Autoantibody-targeted treatments for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis,” *PLoS One*, vol. 10, no. 6, pp. 1–17, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0127771.
- [118] S. Avrameas, “Natural autoantibodies: from ‘horror autotoxicus’ to ‘gnothi seauton,’” *Immunol. Today*, vol. 12, no. 5, pp. 154–159, Jan. 1991, doi: 10.1016/S0167-5699(05)80045-3.
- [119] P. D. Burbelo, M. J. Iadarola, J. M. Keller, and B. M. Warner, “Autoantibodies Targeting Intracellular and Extracellular Proteins in Autoimmunity,” *Front. Immunol.*, vol. 12, no. March, pp. 1–13, 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.548469.
- [120] J. A. Al-Mughales, “Anti-Nuclear Antibodies Patterns in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Their Correlation With Other Diagnostic Immunological Parameters,” *Front. Immunol.*, vol. 13, no. March, pp. 1–12,

- 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.850759.
- [121] J. Merindol, M. Levraut, B. Seitz-Polski, L. Morand, and N. Martis, “Diagnostic significance of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) titres: a retrospective case-control study,” *Open*, vol. 9, p. 3113, 2023, doi: 10.1136/rmdopen-2023-003113.
- [122] C. Fabrizio *et al.*, “Systemic Lupus Erythematosus with and without Anti-dsDNA Antibodies: Analysis from a Large Monocentric Cohort,” 2015, doi: 10.1155/2015/328078.
- [123] B. Admou *et al.*, “Anti-double stranded DNA antibodies: A rational diagnostic approach in limited-resource settings,” *Pract. Lab. Med.*, vol. 31, no. May, p. e00285, 2022, doi: 10.1016/j.plabm.2022.e00285.
- [124] M. M. Newkirk, “Rheumatoid factors: What do they tell us?,” *J. Rheumatol.*, vol. 29, no. 10, pp. 2034–2040, 2002.
- [125] B. Kuriya, C. K. Cheng, H. M. Chen, and V. P. Bykerk, “Validation of a prediction rule for development of rheumatoid arthritis in patients with early undifferentiated arthritis,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 68, no. 9, pp. 1482–1485, Sep. 2009, doi: 10.1136/ARD.2008.092676.
- [126] R. Brik, M. Rivkin, M. Lorber, and A. M. Nahir, “IgM and IgA rheumatoid factors detected by ELISA in seronegative rheumatoid arthritis patients,” *Isr. J. Med. Sci.*, vol. 25, no. 12, pp. 717–720, 1989.
- [127] R. M. Califf, “Biomarker definitions and their applications,” *Exp. Biol. Med.*, vol. 243, no. 3, pp. 213–221, 2018, doi: 10.1177/1535370217750088.
- [128] K. Strimbu and J. A. Tavel, “What are biomarkers?,” *Curr. Opin. HIV AIDS*,

- vol. 5, no. 6, pp. 463–466, 2010, doi: 10.1097/COH.0b013e32833ed177.
- [129] B. Ley, K. K. Brown, and H. R. Collard, “Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis,” *Am. J. Physiol. - Lung Cell. Mol. Physiol.*, vol. 307, no. 9, pp. L681–L691, 2014, doi: 10.1152/ajplung.00014.2014.
- [130] P. Fibrosis *et al.*, “A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic,” *Ann Intern. Med.*, vol. 156, pp. 684–691, 2012.
- [131] M. L. Salisbury *et al.*, “Idiopathic pulmonary fibrosis: Gender-age-physiology index stage for predicting future lung function decline,” *Chest*, vol. 149, no. 2, pp. 491–498, 2016, doi: 10.1378/chest.15-0530.
- [132] M. L. Salisbury *et al.*, “HHS Public Access Possible UIP Pattern on High-Resolution Computed Tomography Patients,” pp. 229–235, 2018, doi: 10.1016/j.rmed.2017.08.025.Possible.
- [133] H. Chiba, M. Otsuka, and H. Takahashi, “Significance of molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: A mini review,” *Respir. Investig.*, vol. 56, no. 5, pp. 384–391, 2018, doi: 10.1016/j.resinv.2018.06.001.
- [134] T. Yoshikawa *et al.*, “Erratum: Surfactant protein A as a biomarker of outcomes of anti-fibrotic drug therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (BMC Pulm Med (2020) 20: 27 DOI: 10.1186/s12890-020-1060-y),” *BMC Pulm. Med.*, vol. 20, no. 1, pp. 1–11, 2020, doi: 10.1186/s12890-020-1118-x.
- [135] T. M. Maher *et al.*, “An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study,” *Lancet Respir. Med.*, vol. 5, no. 12, pp. 946–955, 2017, doi: 10.1016/S2213-

2600(17)30430-7.

- [136] N. Ishikawa, N. Hattori, A. Yokoyama, and N. Kohno, “Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases,” *Respir. Investig.*, vol. 50, no. 1, pp. 3–13, 2012, doi: 10.1016/j.resinv.2012.02.001.
- [137] K. Hamai *et al.*, “Comparative Study of Circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as Disease Markers of Idiopathic Pulmonary Fibrosis,” *Dis. Markers*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/4759040.
- [138] T. Okamoto, M. Fujii, H. Furusawa, K. Tsuchiya, Y. Miyazaki, and N. Inase, “The usefulness of KL-6 and SP-D for the diagnosis and management of chronic hypersensitivity pneumonitis,” *Respir. Med.*, vol. 109, no. 12, pp. 1576–1581, 2015, doi: 10.1016/j.rmed.2015.10.005.
- [139] V. J. Craig, L. Zhang, J. S. Hagood, and C. A. Owen, “Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for idiopathic pulmonary fibrosis,” *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, vol. 53, no. 5, pp. 585–600, 2015, doi: 10.1165/rcmb.2015-0020TR.
- [140] I. O. Rosas *et al.*, “MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis,” *PLoS Med.*, vol. 5, no. 4, pp. 0623–0633, 2008, doi: 10.1371/journal.pmed.0050093.
- [141] S. Fujishima *et al.*, “Production and activation of matrix metalloproteinase 7 (matrilysin 1) in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis,” *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 134, no. 8, pp. 1136–1142, 2010, doi: 10.5858/2009-0144-oa.1.
- [142] F. A. Khan, I. Stewart, G. Saini, K. A. Robinson, and R. G. Jenkins, “A

- systematic review of blood biomarkers with individual participant data meta-analysis of matrix metalloproteinase-7 in idiopathic pulmonary fibrosis,” *Eur. Respir. J.*, vol. 59, no. 4, pp. 1–12, 2022, doi: 10.1183/13993003.01612-2021.
- [143] L. J. Vuga *et al.*, “C-X-C motif chemokine 13 (CXCL13) is a prognostic biomarker of idiopathic pulmonary fibrosis,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 189, no. 8, pp. 966–974, 2014, doi: 10.1164/rccm.201309-1592OC.
- [144] L. Guo *et al.*, “Clinical Research on Prognostic Evaluation of Subjects With IPF by Peripheral Blood Biomarkers, Quantitative Imaging Characteristics and Pulmonary Function Parameters,” *Arch. Bronconeumol.*, vol. 56, no. 6, pp. 365–372, 2020, doi: 10.1016/j.arbres.2019.08.020.
- [145] S. Alqalyoobi *et al.*, “Circulating plasma biomarkers of progressive interstitial lung disease,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 201, no. 2, pp. 250–253, 2020, doi: 10.1164/rccm.201907-1343LE.
- [146] J. L. Todd *et al.*, “Peripheral blood proteomic profiling of idiopathic pulmonary fibrosis biomarkers in the multicentre IPF-PRO Registry,” *Respir. Res.*, vol. 20, no. 1, pp. 1–13, 2019, doi: 10.1186/s12931-019-1190-z.
- [147] K. C. Norman *et al.*, “Identification of a unique temporal signature in blood and BAL associated with IPF progression,” *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–15, 2020, doi: 10.1038/s41598-020-67956-w.
- [148] EUROIMMUN, “EUROIMMUN immunoblots,” *EUROIMMUN immunoblots*. <https://www.euroimmun.com/products/techniques/immunoblot/#:~:text=EURO> LINE assays are multiparameter line,the antigen-containing solid phase.
- [149] EUROIMMUN, “EUROIMMUN ELISAs,” 2020.

- <https://www.euroimmun.com/products/techniques/elisa/>.
- [150] EUROIMMUN a PerkinElmer company, “IFA Indirect immunofluorescence tests (IIFT) from EUROIMMUN,”
Https://Www.Euroimmun.Com/Products/Techniques/Ifa/, 2022. .
- [151] R. S. Abraham, D. R. Barnidge, and I. R. Lanza, “Assessment of proteins of the immune system,” *Clin. Immunol. Princ. Pract. Fourth Ed.*, pp. 1145–1159, 2013, doi: 10.1016/B978-0-7234-3691-1.00106-9.
- [152] S. Stanojevic *et al.*, “ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests,” *Eur. Respir. J.*, vol. 60, no. 1, 2022, doi: 10.1183/13993003.01499-2021.
- [153] M. R. Miller *et al.*, “General considerations for lung function testing,” *Eur. Respir. J.*, vol. 26, no. 1, pp. 153–161, 2005, doi: 10.1183/09031936.05.00034505.
- [154] C. R. O’Donnell, A. A. Bankier, L. Stiebellehner, J. J. Reilly, R. Brown, and S. H. Loring, “Comparison of plethysmographic and helium dilution lung volumes: Which is best for COPD?,” *Chest*, vol. 137, no. 5, pp. 1108–1115, 2010, doi: 10.1378/chest.09-1504.
- [155] C. E. Rhodes, D. Denault, and M. Varacallo, “Physiology, Oxygen Transport,” *StatPearls*, Nov. 2022, Accessed: Aug. 09, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538336/>.
- [156] G. Trakada *et al.*, “Pulmonary function abnormalities are common in patients with multiple myeloma and are independently associated with worse outcome,” *Ann. Hematol.*, vol. 98, no. 6, pp. 1427–1434, 2019, doi: 10.1007/s00277-019-

03641-x.

- [157] M. David A Kaminsky, *Overview of pulmonary function testing in adults*. 2023.
- [158] A. Fischer, S. G. West, J. J. Swigris, K. K. Brown, and R. M. Du Bois, “Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A call for clarification,” *Chest*, vol. 138, no. 2, pp. 251–256, 2010, doi: 10.1378/chest.10-0194.
- [159] A. Fischer *et al.*, “Anti-Th/To-positivity in a cohort of patients with idiopathic pulmonary fibrosis,” *J. Rheumatol.*, vol. 33, no. 8, pp. 1600–1605, 2006.
- [160] H. R. Collard, “The age of idiopathic pulmonary fibrosis,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 181, no. 8. Am J Respir Crit Care Med, pp. 771–772, Apr. 15, 2010, doi: 10.1164/rccm.201001-0049ED.
- [161] Y. P. Guo *et al.*, “The Prevalence of Antinuclear Antibodies in the General Population of China: A Cross-Sectional Study,” *Curr. Ther. Res. - Clin. Exp.*, vol. 76, pp. 116–119, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.curtheres.2014.06.004.
- [162] R. Vij, I. Noth, and M. E. Streck, “Autoimmune-featured interstitial lung disease: A distinct entity,” *Chest*, vol. 140, no. 5, pp. 1292–1299, 2011, doi: 10.1378/chest.10-2662.
- [163] G. C. Goobie, C. A. Ford-Sahibzada, M. J. Fritzler, K. A. Johannson, and C. D. Fell, “Autoantibody status is not associated with change in lung function or survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis,” *Respir. Med.*, vol. 153, pp. 85–90, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.rmed.2019.05.019.
- [164] C. J. Zappala *et al.*, “Marginal decline in forced vital capacity is associated

- with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis,” *Eur. Respir. J.*, vol. 35, no. 4, pp. 830–835, 2010, doi: 10.1183/09031936.00155108.
- [165] A. Tzouvelekis *et al.*, “Increased incidence of autoimmune markers in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema,” *BMC Pulm. Med.*, vol. 13, no. 1, p. 31, May 2013, doi: 10.1186/1471-2466-13-31.
- [166] J. W. Song, K. H. Do, M. Y. Kim, S. J. Jang, T. V. Colby, and D. S. Kim, “Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia,” *Chest*, vol. 136, no. 1, pp. 23–30, Jul. 2009, doi: 10.1378/chest.08-2572.
- [167] Y. Hu *et al.*, “Clinical characteristics of connective tissue disease-Associated interstitial lung disease in 1,044 Chinese patients,” *Chest*, vol. 149, no. 1, pp. 201–208, 2016, doi: 10.1378/chest.15-1145.
- [168] S. A. Moll *et al.*, “Prevalence of novel myositis autoantibodies in a large cohort of patients with interstitial lung disease,” *J. Clin. Med.*, vol. 9, no. 9, pp. 1–14, 2020, doi: 10.3390/jcm9092944.
- [169] W. Whalen *et al.*, “Association of circulating cell-free double-stranded DNA and metabolic derangements in idiopathic pulmonary fibrosis,” *Thorax*, vol. 77, no. 2, pp. 186–190, 2022, doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217315.
- [170] Y. D. Zhao *et al.*, “Metabolic heterogeneity of idiopathic pulmonary fibrosis: A metabolomic study,” *BMJ Open Respir. Res.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–10, 2017, doi: 10.1136/bmjresp-2017-000183.
- [171] R. B. Caldwell, H. A. Toque, S. P. Narayanan, and R. W. Caldwell, “Arginase: An old enzyme with new tricks,” *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 36, no. 6, pp.

395–405, 2015, doi: 10.1016/j.tips.2015.03.006.

[172] A. R. Baek *et al.*, “Spermidine attenuates bleomycin-induced lung fibrosis by inducing autophagy and inhibiting endoplasmic reticulum stress (ERS)-induced cell death in mice,” *Exp. Mol. Med.*, vol. 52, no. 12, pp. 2034–2045, 2020, doi: 10.1038/s12276-020-00545-z.

[173] E. Balestro *et al.*, “Immune inflammation and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis,” *PLoS One*, vol. 11, no. 5, pp. 1–11, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0154516.