

**ULLA HODGSON**

LT, apulaisylilääkäri,  
keuhkosairauksien ja  
yleislääketieteen erikoislääkäri  
HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus,  
keuhkosairauksien linja  
ulla.hodgson@hus.fi

**MINNA PUROKIVI**

dosentti, apulaisylilääkäri,  
keuhkosairauksien erikoislääkäri  
KYS, Medisiininen keskus,  
keuhkopoliinikka

## INTERSTITIAALISET KEUHKOSAIRAUDET

Sidekudossairauksiin liittyvät  
interstitiaaliset keuhkosairaudet

- Kun sidekudossairautta sairastavalla potilaalla on ollut yli kuukauden ajan hengenahdistusta, yskää ja limaisuutta tai keuhkoista kuullaan rahinoita, on syytä tutkia keuhkojen toiminta ja ohutleike-TT.
- Sidekudossairauksien lääkkeet ja infektiot ovat tavallisia keuhkomuutosten aiheuttajia.
- Keuhkokuudossairautta epäiltäessä status tutkitaan huolellisesti ja etsitään keuhkojen ulkopuolisia löydöksiä sekä tutkitaan autoimmuuniserologia. Keuhkolääkärin ja reumatologin kokonaisvaltaista arviota on syytä harkita.
- Sidekudossairauksiin liittyvien keuhkomuutosten hoidot perustuvat lähinnä tutkimuksiin sklerodermaan liittyvän keuhkosairauden hoidosta ja sidekudossairauksien muissa elinmanifestaatioissa käytettäviin hoitoihin.
- euhkomuutoksia on tärkeää seurata tiiviisti ja pyrkiä ennakoimaan niiden etenemistä. Lääkitys suunnitellaan potilasakohtaisesti taudinkulun mukaan.
- Hoidot perustuvat lähinnä tutkimuksiin sklerodermaan liittyvän keuhkosairauden hoidosta sekä sidekudossairauksien hoito-ohjeisiin.

Sidekudossairaudet ovat laaja ryhmä systeemisiä autoimmuunisairauksia, ja siihen kuuluvat mm. nivelreuma, skleroderma, Sjögrenin oireyhtymä ja inflammatoriset myopatiat. Näissä sairauksissa on toisistaan poikkeavia kliinisiä piirteitä ja autovasta-ainelöydöksiä, mutta toisaalta samankaltaisia systeemisiä piirteitä ja immuunivälitteisiä kudosaurioita.

Interstitiaaliset keuhkosairaudet (interstitial lung disease, ILD) ovat tavallisia sidekudossairauksien kliinisiä ilmentymiä. Niitä todetaan useimmiten potilaalla, jolla on jo aiemmin diagnosoitu sidekudossairaus. Sidekudossairautteen liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus (CTD-ILD) voi olla histologiselta tai radiologiselta tyypiltään mikä tahansa interstitiaalisista pneumonioista (ks. s. 2077–83) (1).

Interstitiaalinen keuhkosairaus voi olla sidekudossairauden ensimmäinen kliininen löydös, ja tällöin taustalla olevan sidekudossairauden tunnistaminen voi olla vaikeaa. Sidekudossairautteen liittyvän ja tuntemattomasta syystä kehittyneen eli idiopaattisen interstitiaalisen keuhkosairauden hoidot voivat suuresti erota toisistaan, joten taustalla olevan sidekudossairauden toteaminen on potilasohjauksen ja hoidon suunnittelun kannalta tärkeää.

Keuhkokuudoksen sairastumista pitää selvittää aktiivisesti, jos sidekudossairautta sairastavalle

ilmaantuu hengitystieoireita, kuten yskää, limaisuutta ja hengenahdistusta, tai radiologisissa tai keuhkofunktio tutkimuksissa todetaan poikkeavia löydöksiä. Erotusdiagnostisesti tärkeitä ovat immunosuppressiivisen hoidon haittatapahtumana ilmenevät keuhkotulehdukset ja lääkeaineiden aiheuttamat keuhkoreaktiot. Lähes kaikkiin sidekudossairauksien hoidossa käytettäviin lääkkeisiin on kuvattu liittyvän keuhkoreaktioita (ks. s. 2091–6) (2).

**Interstitiaalisten keuhkomuutosten esiintyminen sidekudossairauksissa****Skleroderma**

Skleroderma voi vaurioittaa useita elinryhmiä. Valikoimattomassa aineistossa 90 %:lla sklerodermapotilaista nähtiin keuhkokuudoksen muutoksia ohutleiketietokonetomografiassa (HRTT) (3). Keuhkofibroosi on yleisin potilailla, joilla todetaan antitopoisomeraasivasta-aineita ja sklerodermaalle tyypilliset ihomuutokset (4,5). Se on myös näiden potilaiden tavallisin kuolemansyy (6).

Skleroderman keuhkomuutoksista tavallisimpia ovat erilaiset interstitiaaliset pneumoniat, keuhkoverisuoniston sairaudet (mm. pulmonaalihypertoniat) sekä maha-suolikanavan toimintahäiriöistä johtuvat keuhkokomplikaatiot, kuten aspiraatiopneumonia ja lipoidi pneumonia (tau-

LIITEINEISTO  
pdf-versiossa  
[www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi)

Sisällysluettelot  
SLL 38/2017

## KIRJALLISUUTTA

- 1 Kaarteenaho R. Idiopaattisten interstitiaalisten pneumonioiden luokittelu ja hoitolinjat. *Suom Lääkäril* 2017;72:2077–83.
- 2 Harju T, Koskela H. Interstitiaaliset keuhkomuutokset sidekudossairauksissa – perussairaus, lääkehaitta vai infektio? *Suom Lääkäril* 2017;72:2091–6.
- 3 Solomon JJ, Olson AL, Fischer A ym. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev* 2013;22:6–19.
- 4 Walker UA, Tyndall A, Czirkak L ym. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754–63.
- 5 Morales-Cardenas A, Perez-Madrid C, Arias L ym. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2016;15:1094–108.
- 6 Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940–4.
- 7 Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U ym. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:1789–801.
- 8 Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1283–9.
- 9 O'Dwyer DN, Armstrong ME, Cooke G, Dodd JD, Veale DJ, Donnelly SC. Rheumatoid Arthritis (RA) associated interstitial lung disease (ILD). *Eur J Intern Med* 2013;24:597–603.
- 10 Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB ym. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:372–8.
- 11 Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev* 2015;24:1–16.
- 12 Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:297–301.
- 13 Labirua-Istururu A, Selva-O'Callaghan A, Martinez-Gomez X, Trallero-Araguas E, Labrador-Horrillo M, Vilardell-Tarres M. Calcineurin inhibitors in a cohort of patients with antisynthetase-associated interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:436–9.
- 14 Zamora AC, Hoskote SS, Abascal-Bolado B ym. Clinical features and outcomes of interstitial lung disease in anti-Jo-1 positive antisynthetase syndrome. *Respir Med* 2016;118:39–45.

lukko 1). Jos diagnoosivaiheessa HRTT-löydös on todettu normaalkiksi, keuhkosairauden kehittymisen todennäköisyys on pieni (7). Interstitiaalinen keuhkosairaus ilmaantuu useimmin taudin varhaisvaiheessa, viiden vuoden kuluessa diagnoosista (8).

Diagnoosivaiheessa suositellaan tehtäväksi sekä HRTT-kuvaus että keuhkofunktio tutkimukset. Jos interstitiaalista keuhkosairautta ei todeta, keuhkofunktioita seurataan 6–12 kuukauden välein neljän vuoden ajan. Kun sairaus on todettu, seurantaväli on 3–4 kuukautta.

## Nivelreuma

Hengityselinoireita esiintyy 10–20 %:lla potilaista nivelreuman ensimmäisinä oireina ennen niveleiden ilmaantumista (9). Reumaan voi liittyä monentyyppisiä keuhkomuutoksia niin ilmasteissa, keuhkokudoksessa, verisuonitossa kuin pleurassakin. Yleisin on kuitenkin interstitiaalinen keuhkosairaus: sitä esiintyy noin 30 %:lla potilaista (10). Siihen liittyy myös lisääntynyt kuolleisuus (10). Yleisin histologinen löydös on tavallinen interstitiaalinen pneumonia (UIP), mutta myös muita muotoja tavaataan (taulukko 1).

Reuman hoitojen kehittyminen ei ole vähentänyt reumaan liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden ilmaantuvuutta, vaikka muiden löydösten määrä on vähentynyt (11). Useat reuman hoidossa käytetyt lääkkeet voivat aiheuttaa keuhkoreaktioita. Siksi reuman diagnosointivaiheessa suositellaan keuhko-oireiden kartoitusta, keuhkojen toimintakokeita ja keuhko-kuvausta.

## Poly- ja dermatomyosiitti

Inflammatorista myosiittia sairastavista potilaista jopa 75 %:lla on arvioitu olevan keuhkokudosmuutoksia (12). Interstitiaalinen keuhkosairaus voi esiintyä lievänä, hitaasti kehittyvänä subkliinisenä muotona, mutta myös nopeasti etenevää, hoitoresistenttiä tautimuotoa tavaataan. Tavallisin on epäspesifinen interstitiaalinen pneumonia (NSIP) (13) (taulukko 1). Lihashyökkäys voi vaikeuttaa keuhkofunktio tutkimusten tulkintaa näillä potilailla.

Myosiitteihin liittyvässä interstitiaalisessa keuhkosairaudessa kymmenen vuoden elossaoloennuste on 60–78 % (13,14). Oman alaryhmänsä muodostaa antisynthetaseioireyhtymä, jossa potilaalla todetaan anti-Jo-1- tai anti-PL-

12-vasta-aineita, kuumetta, nivelkipuja, Raynad'n ilmiö sekä käsien eksanteema. Sitä sairastavilla keuhkokudossairauden esiintyvyys on jopa 67–100 %. Interstitiaalinen keuhkosairaus ilmenee 10–20 %:lla ilman myosiittia (15).

## Sekamuotoinen sidekudostauti

Sekamuotoista sidekudossairautta (MCTD) sairastavista 25–51 %:lla todetaan interstitiaalinen keuhkosairaus, ja se on taudin yleisin keuhkomuutos (16). Epäspesifinen interstitiaalinen pneumonia on tavallisin, mutta myös pleuriittia ja pulmonaalihypertoniam tavaataan (taulukko 1). Keuhkokudossairaus voi osalla potilaista kehittyä vaikeaksi, palautumattomaksi fibroosiksi.

## Systeeminen lupus

Tavallisin systeemiseen lupus erythematosukseen (SLE) liittyvä keuhkomuutos on pleuriitti, mutta myös keuhkokudossairauksia esiintyy noin 10 %:lla potilaista (17) (taulukko 1). Interstitiaalisen keuhkosairauden riskiä lisäävät taudin pitkä kesto (yli 10 v), potilaan korkea ikä, Raynad'n oire ja poikkeava videopakillaroskopialöydös. SLE:hen voi liittyä akuutteja lupuspneumoniitteja, joissa kuolleisuus on jopa 50 % (18).

## Sjögrenin oireyhtymä

Sjögrenin oireyhtymää sairastavilla hengitystieoireet ovat yleisiä (9–75 %). Keuhkomuutokset yleistyvät sairastamisajan pidentessä, ja ne huonontavat elämälaatua ja fyysistä toimintakykyä sekä lisäävät kuolemanriskiä. Tavallisimpia löydöksiä ovat krooninen yskä, keuhkoputkien lisääntynyt supistumisherkkyys, bronkioliitti, bronkiektasiat ja interstitiaaliset keuhkosairaudet, joista yleisin on epäspesifinen interstitiaalinen pneumonia (NSIP) (45 %) (19). Potilaiden riski sairastua keuhkojen non-Hodgkin-lymfoomaan on suurentunut, ja koepalavarmistus keuhkokudoksen muutoksista on usein aiheellinen (20).

## Interstitiaalinen pneumonia autoimmuunitaudin piirtein

Diagnostisesti hankalin ryhmä ovat potilaat, joilla todetaan interstitiaalinen keuhkosairaus ja joi-takin autoimmuunitaudin kliinisiä piirteitä mutta joiden autovasta-ainelöydökset ja kliiniset piirteet eivät täytä minkään tunnetun autoimmuunitaudin diagnostisia kriteerejä. Näitä tapauksia on

**TAULUKKO 1.**

**Sidekudossairauksiin liittyviä keuhkoilmentymiä (mukailtu viitteistä 18,20,21).**

NSIP = epäspesifinen interstitiaalinen pneumonia, UIP = tavallinen interstitiaalinen pneumonia, LIP = lymfaattinen interstitiaalinen pneumonia, OP = organisoituva pneumonia.

Sidekudossairaus	Interstitiaalisen keuhkosairauden esiintyvyys	Tyypillisiä piirteitä	Muita sidekudossairauteen liittyviä keuhkomuutoksia
Skleroderma	70-90 %	NSIP (80-90 %) >> UIP (10-20 %) Kehittyy yleensä 5 vuoden kuluessa sairastumisesta Kaikille uusille potilaille suositellaan diagnoosivaiheessa keuhkofunktio tutkimukset ja HRTT	Tavallinen: keuhkoverenpainetauti
Idiopaattiset interstitiaaliset myopatiat	15-70 %	NSIP >> UIP Dermatomyosiitti > polymyosiitti Tavallisin, kun antisyntetaasivasta-aineita Akuutissa tautimuodossa huono ennuste	Mahdollisia: keuhkoembolia Harvinaisia: keuhkoverenpainetauti, pleuriitti, alveolaarinen verenvuoto, ilmäteiden sairaudet, kutistuskeuhko (shrinking lung syndrome, SLS)
Nivelreuma	4-68 %	UIP (50-60 %) > NSIP > OP Tavallinen seropositiivisessa nivelreumassa Vaikea ja pitkäaikainen niveloireisto Voi liittyä tupakointiin ja miessukupuoleen	Tavallisia: follaikulaarinen bronkioliitti, obliteroiva bronkioliitti, bronkiektasiat, pleuriitti Harvinaisen: keuhkoverenpainetauti
Sekamuotoinen sidekudostauti (MCTD)	20-85 %	NSIP >> UIP Liittyy usein sklerodermatyypiseen taudinkuvaan ja vasta-ainelöydökseen	Tavallisia: keuhkoverenpainetauti, keuhkoembolia Mahdollisia: pleuriitti, obliteroiva bronkioliitti
Sjögrenin oireyhtymä	10-30 %	NSIP (45 %), LIP (15 %), OP, UIP Muistettava keuhkojen lymfooman mahdollisuus	Tavallisia: follaikulaarinen bronkioliitti, obliteroiva bronkioliitti, bronkiektasiat Mahdollinen: pleuriitti Harvinaisen: alveolaarinen verenvuoto, keuhkoverenpainetauti, kutistuskeuhko
Systeeminen lupus erythematosus (SLE)	Diffuusi ILD 2-10 %, paikallisia keuhkomuutoksia TT:ssä 30 %	NSIP >> UIP Diffuusi alveolaarivaurio Lupuspneumoniitti	Tavallinen: alveolaarinen verenvuoto Todennäköinen: pleuriitti, pleuran paksuntuma Mahdollinen: obliteroiva bronkioliitti, kutistuskeuhko
Interstitiaalinen pneumonia autoimmuunitaudin piirtein (IPAF)	Ei tiedossa	NSIP >> OP tai näiden yhdistelmä UIP	Mahdollisia: pleuran paksuntuma, nesteily ja fibroosi, perikardiumin nesteily ja paksuntuminen, pienten ilmäteiden sairaudet

15 Kim EA, Lee KS, Johkoh T ym. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics* 2002;22:S151-65.

16 Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg O. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:95-111.

17 Fidler L, Keen KJ, Touma Z, Mittoo S. Impact of pulmonary disease on patient-reported outcomes and patient-performed functional testing in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016;25:1004-11.

18 Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ* 2016;352:h6819.

arvioitu olevan jopa 15 % interstitiaalisia keuhkosairauksia hoitavien keskusten potilaista. Tyypillisesti potilaat ovat tupakoimattomia naisia, ja tavallisimmin HRTT-löydös sopii epäspesifiseen interstitiaaliseen pneumoniaan (21,22).

Autoimmuunitaudin piirtein ilmenevälle interstitiaaliselle pneumonialle (IPAF) on vastikään määritelty toistaiseksi tutkimuskäyttöön tarkoitettuja diagnostiset kriteerit, jotka sisältävät kliiniset löydökset (rintakehän ulkopuoliset löydökset), serologiset löydökset (sidekudostau- deille spesifiset autovasta-aineet) ja morfologi- set löydökset (keuhkojen kuvantamistutkimuk- set, histologiset näytteet ja keuhkojen toiminta- kokeet) (20).

**Diagnostiikka**

Interstitiaalista keuhkosairautta epäiltäessä avainasemassa ovat perusteelliset esitiedot ja huolellisesti tutkittu kliininen status. Hengitystieoireiden yhteys ympäristöaltistuksiin (tupa- kointi, eläinkontaktit kuten lintujen hoitami- nen, pölyaltistukset, infektiotalistukset, ulko- maanmatkat jne.) ja lääkityksen muutoksiin selvitetään. Asbestialistuksen ja asbestoosin kehittymisen välillä voi kulua useita vuosikym- meniä, ja siksi työhistoria pitää selvittää jo eläk- keelle siirtyneiltäkin potilailta.

Huolellinen kliininen status kattaa ihon tar- kastelun, nivelstatuksen, imusolmukealuei- den, lihasten ja vatsan palpation, sydämen ja

**TAULUKKO 2.**

**Interstitiaalista keuhkosairautta epäiltäessä tutkimuksissa vastaan tulevia oireita, joiden pitäisi herättää epäily sidekudossairaudesta ja johtaa reumatologin konsultaation harkintaan.**

Kohde-elin	Oire	Mahdollinen diagnoosi
Silmä	Sidekalvon tulehdus, silmien kuivuus	Sarkoidoosi, Sjögrenin oireyhtymä
Keuhkot	Kuiva yskä Kuivat, tarranauhan repimistä muistuttavat rahinat sisäänhengityksessä	Idiopaattinen keuhkofibroosi, nivelreuman aja tavallisen interstitiaalisen pneumonian tyyppinen keuhkofibroosi
Maksa, perna	Hepatosplenomegalia	Sarkoidoosi
Lihakset	Lihasteikkous	Polymyosiitti
Iho	Ihonalaiset kyhmyt Kasvojen teleangiektasiat Kasvojen perhosihottuma Herkyys auringonvalolle Kämmenten ihottuma, mekaanikon kädet Sormien haavaumat, ihon paksuuntuminen Kyhmyruusu	Nivelreuma Skleroderma SLE SLE Dermatomyosiitti, antisyntetaasisyndrooma Skleroderma Sarkoidoosi
Sormet	Raynaud'n oire Rumpupalikkasormet, kellonlasikynnet	Skleroderma, sekamuotoinen sidekudostauti Keuhkofibroosi, mutta myös esim. keuhkosyöpä
Nivelet	Kipu, jäykkyys Nilkkojen seudun turvotus ja kipu	Nivelreuma, useat sidekudossairaudet Sarkoidoosi
Neurologiset oireet	Esim. kasvohermoheikkous	Vaskuliitit, sarkoidoosi
Yleisoireet	Kuume, yleinen heikkouden tunne (fatigue)	Sarkoidoosi

- 19 Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Seror R ym. Characterization of systemic disease in primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology* 2015;54:2230–8.
- 20 Fischer A, Antoniou KM, Brown KK ym. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015;46:976–87.
- 21 Chartrand S, Swigir JJ, Stanchev L, Lee JS, Brown KK, Fischer A. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center experience. *Respir Med* 2016;119:150–4.
- 22 Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E ym. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2016;47:1767–75.
- 23 Raghu G, Collard HR, Egan JJ ym. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.

keuhkojen auskultaation, silmien sidekalvon, hampaiston ja suun ja nenäkäytävien limakalvojen tarkastelun. Hengityselimistön ulkopuoliset oireet ja löydökset voivat viitata systeemiseen sairauteen keuhkokudossairauden taustalla (taulukko 2).

Joskus interstitiaalinen keuhkosairaus on autoimmuunisairausten ensimmäinen ilmentymä, ja tuolloin tarvitaan serologisia tutkimuksia perussairausten diagnoosin tarkentamiseksi (Liitetaulukko 1). Kansainvälinen asiantuntijasuositus ehdottaa serologisiksi perustutkimuksiksi reumafaktoria, sitrulliiniptidivastaaineita ja tumavasta-aineita interstitiaalista keuhkosairautta epäiltäessä (23).

Perustutkimuksiin kuuluu spirometria, joskin interstitiaalisen keuhkosairausten varhaisvaiheessa sen tulos voi olla normaali. Taudin edetessä tyyppilöydös on restriktio. Hengitysteitä vaurioitavissa sidekudostaudin keuhkoilmentymissä spirometrialöydöksenä on obstruktio. Erikoissairaanhoidossa keuhkojen toimintakokeita täydennetään diffuusiokapasiteettitutkimuksella.

Keuhkokuva antaa vain karkean arvion keuhkojen tilanteesta. Tärkein keuhkojen kuvantamistutkimus on HRCT. Sen avulla voidaan tunnistaa interstitiaalisten pneumonioiden tyyppi-piirteitä (kuva 1 ja Liitekuvat artikkelin sähköisessä versiossa). Sklerodermassa yleinen ruokatorven heikentyneen motiliteetti ja seinämäjäykkyys voivat näkyä TT:ssä laajentuneena ruokatorvena, ja tämä johtaa oikean diagnoosin jäljille.

Bronkoskopia ja bronkoalveolaarinen huuhenäyte ovat tärkeitä tutkimuksia erityisesti silloin, kun todennäköinen vaihtoehto on infektio. Immunosuppressiivista lääkitystä käyttävien potilaiden tutkimisessa on pidettävä mielessä opportunisti-infektiot (esim. *Pneumocystis jiroveci*, cytomegalovirus, mykobakteerit).

Keuhkomuutoksen histologian selvittämiseen tulisi pyrkiä, jos sen arvioidaan vaikuttavan hoitoratkaisuihin (24). Kirurginen koepala on edelleen kultainen standardi ja video-ohjattu torakoskooppinen biopsia tavanomaisin menetelmä sen ottamiseen. Siihen liittyy kuitenkin lisääntynyt kuolleisuus yli 66-vuotiailla ja immunosupprimoiduilla potilailla, ja tämä rajaa

- 24 Omote N, Taniguchi H, Kondoh Y ym. Lung-dominant connective tissue disease: clinical, radiologic, and histologic features. *Chest* 2015;148:1438–46.
- 25 Kaarteenaho R. The current position of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2013;14:43.
- 26 Purokivi M, Randell J, Kaarteenaho R. Kryobiopsia – uusi keuhkosairauksien tutkimusmenetelmä. *Duodecim* 2015;131:2335–42.
- 27 Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ ym. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655–66.
- 28 Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J ym. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962–70.
- 29 Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ ym. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomized controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:708–19.
- 30 Wallace B, Vummidi D, Khanna D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:236–45.
- 31 Giacomelli R, Liakouli V, Berardicurti O ym. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: current and future treatment. *Rheumatol Int* 2017;37:853–63.
- 32 Lake F, Proudman S. Rheumatoid arthritis and lung disease: from mechanisms to a practical approach. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:222–38.
- 33 Witt LJ, Curran JJ, Strek ME. The diagnosis and treatment of antisynthetase syndrome. *Clin Pulm Med* 2016;23:218–26.
- 34 Toyoda Y, Hanibuchi M, Kishi J ym. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with connective tissue disease. *J Med Invest* 2016;63:294–9.
- 35 Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J ym; EULAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1327–39.
- 36 Mira-Avendano IC, Parambil JG, Yadav R ym. A retrospective review of clinical features and treatment outcomes in steroid-resistant interstitial lung disease from polymyositis/dermatomyositis. *Respir Med* 2013;107:890–6.

KUVA 1.

**Sklerodermaan liittyvä epäspesifisen interstitiaalisen pneumonian (NSIP) tyyppinen keuhkofibroosi, jossa on hunajakennomuutoksia, traktiobronkiektasioita, sileiden pintojen rosoisuutta ja matalasiläisiä.**



sen käyttöä (25). Vähemmän invasiivinen bronkoskooppinen kryobiopsia sopinee useampien potilaiden tutkimiseen (26).

## Hoidon suunnittelu

### Lääkehoidon valinta

Sidekudossairauteen liittyvässä interstitiaalisessa keuhkosairaudessa keuhkokudoksen inflammaation arvellaan edeltävän fibroosin kehittymistä, ja siksi varhainen immunosuppressiivinen lääkitys on perusteltua. Kuitenkin mm. sklerodermassa keuhkokudos voi jo hyvin varhaisessa vaiheessa olla fibrotisoitunutta, jolloin parhaimmillaankin pyritään vain hidastamaan sairauden etenemistä.

Suurin osa hoitoon liittyvistä satunnaistetuista ja lumekontrolloiduista kaksoissokkotutkimuksista koskee sklerodermaa (27–29). Muihin sidekudossairauksiin liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden hoidosta ja seurannasta ei ole juurikaan tutkimustietoa ohjaamaan hoitopäätöksiä. Lääkehoidon valinta pohjautuu siis skleroderma-tutkimuksiin, julkaistuihin potilastapauksiin ja -sarjoihin sekä ohjeistoihin ja käytännön kokemuksiin sidekudossairauksien muiden kuin keuhkomanifestaatioiden hoidosta (taulukko 3).

Yksiselitteisiä ohjeita lääkehoidon aloittamisesta ei ole, mutta sitä suositellaan, kun potilaalla on oireita, HRTT:ssä nähdään selvä interstitiaalinen keuhkosairaus tai keuhkojen toimintakokeiden tulokset huononevat 3–12 kuukauden seurannassa (FVC yli 10 % ja/tai diffuusiokapasiteetti yli 15 %) (30,31). Lääkityksen intensiteettiä suunniteltaessa on tärkeää pyrkiä arvioimaan taudin tulevaa käyttäytymistä. Jos tilanne on kliinisesti ja objektiivisten mittarien perusteella vakaa, voidaan tyytyä säännölliseen seurantaan. Etenevässä taudissa hoitokokeilu ja vasteen tiivis ja aktiivinen arviointi ovat paikallaan.

Koska potilailla on usein muitakin elinmanifestaatioita, niiden aiheuttamat oireet ja toimintahaitat vaikuttavat lääkevalintaan (32). Lääkityksen kannattaa suunnitella potilaskohtaisesti keuhkolääkärin ja reumatologin yhteistyönä.

Kortikosteroideja käytetään hoidossa yleisesti ainoana lääkityksenä tai pienin annoksin yhdessä muun immunosuppressiivisen lääkityksen kanssa. Sen hyöty on osoitettu myosiittiin liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden, akuutin interstitiaalisen keuhkosairauden ja organisoituvan pneumonian tyyppisen interstitiaalisen keuhkosairauden hoidossa (14,33,34). Pitkäaikaisen kortisonihoidon (yli 10–20 mg/vrk) on epäilty lisäävän munuaiskriisin ilmaantumista sklerodermassa, ja tämä on otettava huomioon näiden potilaiden hoidossa (35).

Akuutin, nopeasti etenevän interstitiaalisen keuhkosairauden lääkehoito joudutaan usein aloittamaan ilman varmennettua diagnoosia. Erotusdiagnostiikassa ja akuuttivaiheen hoitovaiheissa on huomioitava ainakin infektio, lääkeainereaktiot, keuhkoembolia, sydänsairaudet, aspiraatio (erityisesti skleroderma) ja keuhkoverenvuodon mahdollisuus. Akuutin vaiheen hoito sisältää usein laajakirjoisen antibioottilääkityksen, mahdollisesti lääkeainereaktioita aiheuttavien lääkitysten lopettamisen ja kortikosteroidin joko suun kautta tai pulssihoitona (tyypillisimmin 1 gramma metyyliiprednisolonina suoneen kolmena peräkkäisenä päivänä) (23,34).

### Lääkehoito eri sidekudossairauksissa

Sklerodermaan liittyvään vaikeaan tai nopeasti etenevään interstitiaaliseen keuhkosairauteen on suositeltu hoidoksi suun kautta tai suoneen annettavaa syklofosfamidia 6–12 kuukauden ajan

**TAULUKKO 3.**

**Sidekudossairauksien keuhkoilmentymiin käytettäviä lääkkeitä (mukailtu viitteestä 38).**

Turvallisuuskokeiden raja-arvot: Leuk > 3,0, Neutr > 1,0, Tromb > 100, Alat < 100.

Lääkeaine ja vaikutusmekanismi	Annostus	Hoidon turvallisuuden seuranta
<b>Prednisoni:</b> useiden inflammatoristen sytokiinen esto	0,5–1 mg/kg/vrk ad 60 mg/vrk, annosta vähitellen pienentäen p.o. Annoksia yli 20 mg/vrk ei suositella sklerodermassa	Haittavaikutusten seuranta (osteoporoosi, kaihi, diabetes, lisämunuaiskuoren lama) yli 7,5 mg:n vrk-annoksia pitkään käytettäessä
<b>Atsatiopriini:</b> puriiniantagonisti, soluvälitteisen ja humoraalisen immunitetin esto	1,5–2 mg/kg/vrk p.o.	TVK, Alat 1 x / 2 viikkoa 2 kuukautta sitten 1 x / 3 kuukauden välein
<b>Syklofosfamidi:</b> alkyloiva, DNA-crosslinking	1–2 mg/kg/vrk p.o. tai 500–1 000 mg i.v. joka 4. viikko	TVK, Alat, PLV 1 x / 2 viikkoa 2 kuukautta sitten 1 x / 3 kuukauden välein
<b>Mykofenolaattimofetiili:</b> B- ja T-solujen proliferaation esto	1 000–3 000 mg/vrk p.o.	TVK, Alat 1 x / 2 viikkoa 2 kuukautta sitten 1 x / 3 kuukauden välein
<b>Rituksimabi:</b> B-solujen pinta-antigeeni CD20:n monoklonaalinen vasta-aine	(500–)1 000 mg i.v. 2 viikon välein, yht. 2 annosta Tarvittaessa hoito toistetaan 6–12 kk:n kuluttua	TVK, La Vastaanottokäyntien yhteydessä
<b>Takrolimuusi:</b> kalsineuriinin esto, estää T-lymfosyyttien aktivaation	Pitoisuusmäärittysten mukaisesti	TVK, Krea, Alat Seurantatiheys yksilöllisesti arvioiden

- 37 Fischer A, Brown KK, Du Bois RM ym. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013;40:640–6.
- 38 Adegunsoye A, Streck ME. Therapeutic approach to adult fibrotic lung diseases. *Chest* 2016;150:1371–86.
- 39 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Tupakkariippuvuus ja tupakasta vieroitus. Käypä hoito -suositus 19.1.2012. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- 40 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Keuhkoah- taumatauti. Käypä hoito -suositus 13.6.2014. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- 41 Pihtili A, Bingol Z, Kiyan E, Cuhadaroglu C, Issever H, Gulbaran Z. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath* 2013;17:1281–8.
- 42 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Uniapnea (obstruktiivinen uniapnea aikuisilla). Käypä hoito -suositus 24.11.2010. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

ja sen jälkeen atsatiopriinia tai mykofenolaattimofetiilia (MMF) ylläpitolääkkeeksi (27,28). Tuoreessa tutkimuksessa sekä kaksi vuotta MMF-hoitoa että vuoden ajan syklofosfamidia saaneissa ryhmissä keuhkofunktiot paranivat kahden vuoden seurannassa (29). Paremmän siedettävyyden ja lievemmän toksisuuden vuoksi voidaankin suositella ensisijaisesti MMF-hoitoa annoksella 3 g/vrk (29–31). Uusiutuviissa ja hoitoresistenteissä tapauksissa voidaan harkita rituksimabia ja jopa kantasolusiirtoa (30,31,35).

Vaikka nivelreuman hoidosta on paljon tutkimustietoa, reumaan liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauman hoitoa on tutkittu vain vähän. Se on useimmiten tavallisen interstitiaalisen pneumonian tyyppistä ja hoitovaste on huono. Muissa reumaan liittyvissä interstitiaalisissa pneumonioissa lääkehoitovaste on parempi. Varsinaisia suosituksia reumaan liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauman hoidosta ei ole. Mahdollisia lääkevaihtoehtoja ovat MMF, rituksimabi tai syklofosfamidi.

Myosiitteihin liittyvässä nopeasti etenevässä interstitiaalisessa keuhkosairaudessa steroidipulssihoito on perusteltu. Potilaiden on rapor-

toitu hyötävän steroidin lisäksi ainakin siklosporiinista, takrolimuusista, MMF:sta, atsatiopriinista ja rituksimabista (13,33,36–38). Useimmiten lääkityksessä on käytetty immunosuppressiivisen lääkkeen ja kortikosteroidin yhdistelmää.

Muiden sidekudossairauksiin liittyvien interstitiaalisten keuhkosairauksien hoidosta on erityisen vähän tutkimustietoa hoidon pohjaksi. MMF ja rituksimabi voivat olla hyödyllisiä SLE-potilaan interstitiaalisen keuhkosairauman hoidossa, ja MMF, atsatiopriini, rituksimabi ja syklofosfamidi voivat olla käyttökelpoisia Sjögrenin oireyhtymässä (38).

**Vasteen seuranta**

Lääkehoidon vastetta on seurattava spirometrian ja diffuusiokapasiteettitutkimuksen avulla. Taudin vaikeusasteen ja hoidon intensiteetin mukaan hoitovastetta suositellaan arvioitavaksi alkuun jopa 2–3 kuukauden välein ja tilanteen vakiintuessa 3–6 tai jopa 12 kuukauden välein. HRTT on seurannassa hyödyllinen lähinnä silloin, jos epäillään esimerkiksi infektion, maligniteetin tai keuhkoembolisaation kehittymistä.

- 43 Purokivi M, Koskela H, Kaarteenaho R. Bronkiektasioiden hoito. *Duodecim* 2014;130:769–77.
- 44 Halme M. Keuhkosiirto interstitiaalisen keuhkosairaudeen hoitona. *Suom Lääkäril* 2017;72:2097–101.

#### SIDONNAISUUDET

Ulla Hodgson: Luentopalkkiot (Boehringer Ingelheim, Roche), matka-, majoitus- ja kokouskulut (Boehringer Ingelheim, Roche, Takeda).

Minna Purokivi: Luentopalkkiot (Boehringer Ingelheim, Roche, Takeda), matka-, majoitus- ja kokouskulut (Boehringer Ingelheim, Roche, Takeda).

#### English summary

[www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi)  
in english  
Interstitial lung disease associated with connective tissue diseases

#### Tukihoidot

Immunosuppression tason mukaan potilaat voivat tarvita *Pneumocystis jirovecii*-infektion estolääkityksen. Suuriannoksista tai pitkäkestoista kortikosteroidia käytettäessä on huolehdittava luuston suojauksesta. *Pneumokokkirokotetta* ja vuosittaista kausi-influenssarokotusta suositellaan.

#### Liitännäissairauksien hoito

Tupakoinnin lopettaminen on välttämätöntä keuhkotoiminnan heikkenemisen hidastamiseksi ja oireiden lievittämiseksi, ja sitä tulee aktiivisesti tukea (39). Mikäli potilaalle on jo kehittynyt keuhkohtaumatauti tai emfyseema, lääkevalinnat tehdään Käypä hoito -suosituksen mukaisesti (40).

Unihäiriöt ovat tavallisia sidekudossairauteen liittyvää interstitiaalista keuhkosairautta sairastavilla. Etenkin kortikosteroidilääkitys, lihasheikkous ja heikentynyt keuhkojen toiminta voivat altistaa unihäiriöille, lähinnä yölliselle hypoventilaatiolle. Obstruktiivisen uniapnean esiintyvyys mm. sklerodermapotilailla on 55 %; se ei vaikuttanut korreloivan päiväsytymyksen asteeseen eikä lihavuuteen (41). Yöllisen hengitystuen tarve arvioidaan unitutkimuksin (42).

Immunosuppressioon ja fibroottisen interstiaalisen pneumonian epäspesifisessä ja tavallisessa muodossa usein esiintyviin bronkiektasioihin liittyy lisääntynyt infektioherkkyys ja hengitysteiden kroonisen bakteerikolonisaation riski. Potilaille kannattaa opettaa limantyhjennysharjoitteita, ja osa hyötyy inhaloitavasta hypertonisesta suolaliuoksesta (43). Pitkäaikaisesta antibioottihoidosta pahenemisvaiheiden estossa kannattaa konsultoida infektiolääkäriä.

Yskä on interstiaalisissa keuhkosairauksissa tärkeä potilaan elämänlaatua huonontava oire. Gastroesofageaalinen refluksi on sen tavallinen syy, ja sitä hoidetaan protonipumpun estäjillä ja elämäntapaohjein (sängyn päädyn kohottaminen, ateriakoko). Sjögrenin oireyhtymään liittyvä kurkun kuivuus voi aiheuttaa yskää, joka voi helpottaa hengittämällä isotonista keittosuolaliuosta. Kodeiinipohjaisia yskänlääkkeitä voi kokeilla, mutta usein hoitovaste on huono.

Sidekudossairauteen liittyvän pulmonaalihypertonian diagnoosi perustuu oikean puolen katetrisaatioon. Spesifisen lääkeytyksen aloittaminen arvioidaan tapauskohtaisesti.

Pitkälle edenneessä sidekudossairauteen liittyvässä interstiaalisessa keuhkosairaudessa voi kehittyä hypoksemia, jolloin potilaat voivat hyötyä palliatiivisesta kotihappihoidosta samoin kriteerein kuin muissakin keuhkokudoksen sairauksissa. Kun interstiaalinen keuhkosairaus on vaikea-asteinen ja etenevä eikä lääkahoitoon saada vastetta, potilaille tulee turvata asianmukainen palliatiivinen hoito. Jos muut elinmestaaatiot eivät muodosta estettä, etenevää interstiaalista keuhkosairautta sairastavan potilaan mahdollisuus keuhkosiirtoon tulee arvioida (ks. s. 2097–101) (44).

#### Tulossa olevat lääkkeet

Idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon tulleiden pifrenidonin ja nintendanibin merkitystä sidekudossairauksiin liittyvän interstiaalisen keuhkosairaudeen hoidossa tutkitaan paraikaa, samoin kuin useita muitakin valmisteita, kuten N-asetyylikysteiniiniä, syklofosfamidia, rituksimabia, takrolimuusia, anti-TGF- $\beta$ -vasta-ainetta, tyrosiinikinaasin estäjiä (imatinibi, dasatinibi), anti-IL-6- ja anti-IL-13-vasta-aineita (31). Alustavat tiedot tuloksista ovat olleet ristiriitaisia.

#### Lopuksi

Keuhkokudoksen sairastuminen sidekudossairauksissa on tavallista, ja se voi olla hyvinkin monimuotoista ja ilmaantua sairauden eri vaiheissa. Sidekudossairautta sairastavan uuteen hengitystieoireeseen tai aiemman hengityselinsairauden taudinkuvan muutokseen tulee aina suhtautua vakavasti. Immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä käyttävillä potilailla lääkeaine-reaktion ja infektion poissulkeminen on ensisijainen tavoite.

Jos epäily interstiaalisesta keuhkosairaudesta vahvistuu, tähdätään mahdollisimman tarkkaan histologiseen ja radiologiseen luokitteeluun, kuten interstiaalisissa pneumonioissa. Se vaikuttaa merkittävästi lääkehoidon valintaan, hoitovasteeseen ja ennusteeseen. Lupaaivia hoitotutkimuksia taudin eri muodoista on meneillään.

Moniammatillinen kuntoutus ja ohjaus auttavat potilaita ymmärtämään sairauttaan, jossa on monen elimen taholta tulevia oireita ja usein laaja-alainen lääkeyty. Potilasta hoitavien tahojen yhteistyö on tärkeää mahdollisimman hyvän kokonaisuuden saavuttamiseksi. ●

**ULLA HODGSON**

M.D., Ph.D., Deputy Chief  
Physician, Specialist in Respiratory  
Medicine and General Practice  
Heart and Lung Center of Helsinki  
University Central Hospital

**MINNA PUOKIVI**

Docent, Deputy Chief Physician,  
Specialist in Respiratory Medicine  
Outpatient Clinic of Respiratory  
Diseases of Kuopio University  
Hospital

# Interstitial lung disease associated with connective tissue diseases

Interstitial lung diseases (ILD) are common clinical manifestations which can be present in most of the connective tissue diseases (CTD). Typically ILD is a co-morbidity to an earlier diagnosed CTD, but it can also be the first manifestation of a CTD. When diagnosing a new ILD, autoimmune serology testing should be performed and possible clinical signs of autoimmune diseases such as swelling and/or stiffness of joints, skin symptoms or muscle weakness, should be screened for. CTD-ILD may present as any type of interstitial pneumonia. As the type of interstitial pneumonia has a significant impact on the patient's survival and the choice of medication, a thorough diagnostic workup including high resolution computed tomography (HRCT) and also consideration of lung biopsy to confirm the histology is recommended.

Immunosuppressive medication predisposes CTD patients to adverse drug reactions and infections, which should be kept in mind in the differential diagnosis of lung infiltrates.

The treatment of CTD-ILDs is mostly based on studies of systemic sclerosis associated ILD, and on expert opinion and clinical experience from treatments utilized for other extra-articular disease manifestations of CTDs. Close follow-up of patients and an attempt to predict the course of the disease are important when making decisions on medication. Medication should be initiated in symptomatic patients with diagnostic HRCT and a decreasing trend in lung function tests (decrease of forced vital capacity > 10% and/or diffusion lung capacity > 15%) in 3-12 months follow-up. A multidisciplinary approach (pulmonologist and rheumatologist) may be useful.

When a CTD patient reports respiratory symptoms such as cough and shortness of breath, or there are crackles on auscultation, and the symptoms have lasted more than a month, a thorough pulmonary examination with lung function tests and HRCT should be performed.



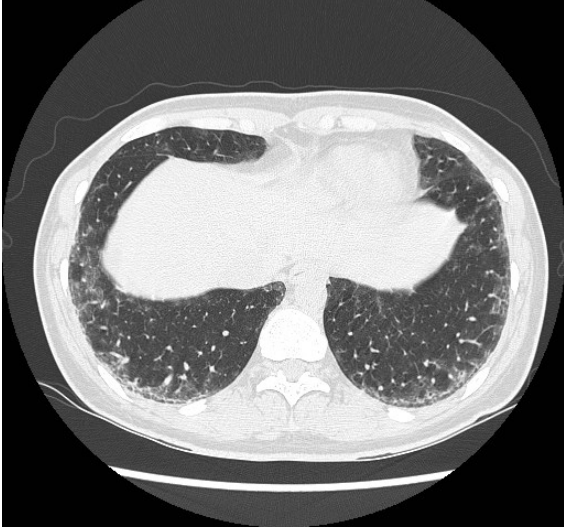
**LIITETAULUKKO 1.**
**Autoimmuunitautien diagnostiikassa hyödynnettäviä vasta-ainetutkimuksia.**

Testi		Tulkinta
ANA-va	Tumavasta-aineet	Epäspesifinen; korkea titteri viittaa autoimmuunitaudin mahdollisuuteen
RF	Reumatekijä	Epäspesifinen; viittaa nivelreumaan
CCP	Sitrullinipeptidivasta-aineet	Nivelreuma
ENA-va	Liukoiset tumavasta-aineet	
SmAb		SLE
SSA/SSB		Sjögrenin oireyhtymä, SLE
Scl-70		Skleroderma
SentBAb		CREST-oireyhtymä
RNPAb		Sekamuotoinen sidekudostauti
Jo-1		Polymyosiitti, antisyntetaasioireyhtymä
PMDM-T	Myosiittitutkimuspaketti	
Mi-2		Dermatomyosiitti
Ku 72/86		SLE, 40 %:lla myös myosiitin tai skleroderman oireita
PM-Scl 100(PM1)		Sekamuotoinen sidekudostauti (polymyosiitti/dermatomyosiitti ja etenevän skleroderman löydöksiä)
PM-Scl 75		
Jo-1		Antisyntetaasioireyhtymä
SRP		Myosiitti (harvinainen)
PL-7		Antisyntetaasioireyhtymä, harvinainen
PL-12		Antisyntetaasioireyhtymä, harvinainen
EJ		Myosiitti ja interstitiaalinen keuhkosairaus
Ro52		Antisyntetaasioireyhtymä, keuhkomuutokset
Histoni-va		Lääkeaineiden aiheuttama SLE
C3, C4	Komplementit	Suurentuneet nivelreumassa, pienentyneet mm. hankinnaisissa immunologisissa vajavuustiloissa ja autoimmuunitaudeissa (SLE)
DNA-va		SLE
S-IgG-alaluokat		
ANCA		Vaskuliitit
C-ANCA		Granulomatoottinen polyangiitti, eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti, mikroskooppinen polyangiitti
P-ANCA		
Pr-3		
MPO		

#### LIITEKUVA 1.

##### Sklerodermaan liittyvä epäspesifinen interstiaalinen pneumonia (NSIP).

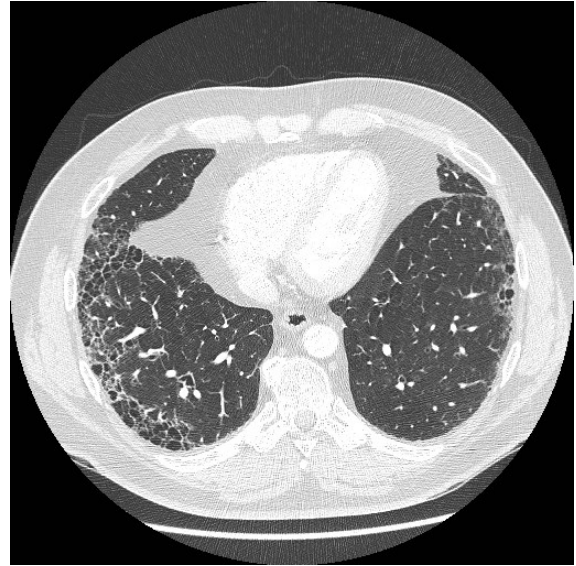
Basaalipainotteinen, mattalasimainen retikulaatio, joka säästää aivan subpleuraalialueen.



#### LIITEKUVA 2.

##### Nivelreumaan liittyvä epäspesifinen interstiaalinen pneumonia (NSIP). HRTT-kuvassa nähdään periferiaan painottuvat hunajakennot.

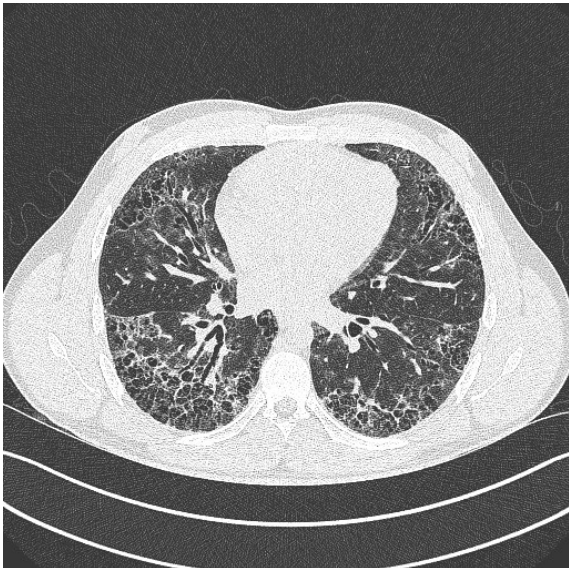
46-vuotiaalla miehellä diagnosoitiin ensin idiopaattinen keuhkofibroosi. Alkuvaiheessa reumatekijä- ja sitrulliinipeptidivasta-ainetasot olivat suurentuneet. Seitsemän vuotta myöhemmin hänelle kehittyivät tyypilliset nivelreumaan sopivat aamujäykkyys ja kaikututkimuksessa varmennetut synoviitit, sitrulliinipeptidivasta-ainetaso nousi (26 U/ml → 300 U/l). Potilaalla diagnosoitiin seropositiivinen nivelreuma.



#### LIITEKUVA 3.

##### Antisyntetaasioireyhtymään liittyvä epäspesifinen interstiaalinen pneumonia (NSIP), jossa nähdään pitkälle kehittynyt fibroosi, hunajakennoja, kurovaa retikulaatiota ja vähäistä mattalasimuutosta.

Potilaan oireet alkoivat kuumeella, yskällä, laihtumisella ja yleisellä heikkoudella. Hänellä todettiin myosiitti, mekaanikon kädet ja Jo-1-vasta-ainepositiivisuus.



#### LIITEKUVA 4.

##### Systeemiseen lupus erythematosukseen (SLE) liittyvä epäspesifinen interstiaalisen pneumonian (NSIP) tyyppinen keuhkofibroosi.

Kuvassa nähdään basaalipainotteista retikulaatiota, osin mattalasimuutoksia, ja potilaalla aiemmin todettujen SLE:hen liittyneiden pleuriittien jälkitila.

