



**ZDRUŽENJE PNEVMOLOGOV SLOVENIJE**  
SLOVENIAN RESPIRATORY SOCIETY

**IN REVMATOLOŠKA SEKCIJA SZD**

# **Zbornik sestanka:**

**Prizadetost  
pljuč pri  
revmatoloških  
bolnikih**

Portorož, Kongresni center Bernardin  
2. in 3. december 2011

Izdajatelj  
Združenje pnevmologov Slovenije

Urednik zbornika  
Nadja Triller  
Robert Marčun

Tehnični urednik  
Robert Marčun

Organizacija srečanja  
Robert Marčun  
Boris Lestan

Portorož, 2. in 3. december 2011

Št. izvodov: 150

**Strokovno srečanje Združenja  
pnevmologov in Revmatološke  
sekcije SZD z naslovom**  
[Prizadetost pljuč pri  
revmatoloških boleznih](#)  
**so omogočili:**

**Astra  
Boehringer Ingelheim  
Glaxo SmithKline  
Medis  
Novartis  
Pfizer**

Bayer Pharma  
Iris  
MSD  
MEDA  
Nycomed  
Torrex Chiesi

## Srečanje Združenja pnevmologov Slovenije in Revmatološke sekcije SZD

*Kongresni center Bernardin Portorož, 2. in 3. December 2011*

### Prizadetost pljuč pri revmatoloških boleznih

#### Petek, 2. Dec 2011, 16.00-19.30

16.00-17.00 Občni zbor ZPS  
17.00-17.30 Satelitska simpozija: AstraZeneca, Boehringer  
17.30-17.45 *Odmor za kavo*

#### **17.45-19.35** Predsedujoča: K Osolnik, B Lestan

17.45-18.05 I Holc: Pregled revmatoloških boleznih, ki najpogosteje prizadenejo pljuča  
18.05-18.30 K Osolnik: Simptomi in klinični znaki pri pljučni prizadetosti ob SBV; Kdaj v invazivno diagnostiko oz. algoritem obravnave revmatološkega bolnika s prizadetostjo pljuč  
18.30-18.45 R. Cesar: Radiološke značilnosti prizadetosti pljuč pri revmatoloških boleznih  
18.45-19.00 M Fležar: Testi pljučne funkcije pri revmatoloških boleznih  
19.00-19.20 I Kern: Histo-patološke spremembe pljuč pri revmatoloških boleznih  
19.20-19.35 Satelitski simpozij: Novartis  
**20.00** *Svečana večerja*

#### Sobota, 3.12.2011

#### **09.00-10.35** Predsedujoča: A Šipek, F Šifrer

9.00 - 9.20 A Šipek in A Hočevar: Zdravljenje pljučne prizadetosti pri revmatski bolezni  
9.20- 9.40 A Hočevar: Zapleti zdravljenja (preobčutljivost in toksične reakcije)  
9.40-10.00 D Trinkaus: Mehanska ventilacija pri bolniku s pljučno prizadetostjo zaradi SBV  
10.00-10.20 F Šifrer: Diagnostika in zdravljenje PAH pri sistemski sklerozi  
10.20-10.35 Satelitski simpozij: Glaxo  
10.35-10.50 *Odmor za kavo*

#### **10.50-12.15** Predsedujoča: A Hočevar, M. Turel

10.50-11.05 P. Svetina Šorli: Slovenska priporočila pulmologov pri obravnavi bolnikov pred pričetkom zdravljenja z Inhibitorji TNF alfa  
11.05-12.00 Prikaz 3-4 primerov (pulmologi, revmatologi) Interaktivna sekcija  
12.00-12.15 Satelitski simpozij: Medis  
**12.15-13.00** **Okrogla miza: Poenotenje obravnave revmatoloških bolnikov s pljučno prizadetostjo v Sloveniji**

# **PREGLED REVMATOLOŠKIH BOLEZNI, KI NAJPOGOSTEJE PRIZADENEJO PLJUČA**

*Iztok Holc*

UKC Maribor

Klinika za interno medicino, Oddelek za revmatologijo

## **Izvleček**

Revmatološke bolezni delimo na bolezni, ki prizadenejo predvsem sklepe in hrbtenico in na sistemske vezivnotkivne bolezni. Številne med njimi prizadenejo ne le sklepe, hrbtenico, kožo, oči in ledvica, ampak so pogosto prizadeti organ tudi pljuča. V sklopu revmatoloških bolezni so lahko prizadeti plevra, intersticij ali pa pljučno žilje. V pričujočem članku predstavljam bolezni pri katerih so pogosto prizadeta tudi pljuča.

## **Abstract**

Rheumatologic diseases comprise rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and systemic autoimmune inflammatory diseases. Not only joints, spine, skin, eyes, and kidneys, but also lungs are often affected. Pleura, interstitium and pulmonary vessels could be involved. In this article, we review rheumatologic diseases where lungs are also affected.

## Uvod

Revmatološke bolezni delimo na bolezni, ki prizadenejo predvsem sklepe in hrbtenico in na sistemske vezivnotkivne bolezni. Številne med njimi prizadenejo ne le sklepe, hrbtenico, kožo, oči in ledvica, ampak so pogosto prizadeti organ tudi pljuča. V sklopu revmatoloških bolezni so lahko prizadeti plevra, intersticij ali pa pljučno žilje.

Revmatološke bolezni, ki prizadenejo predvsem sklepe in hrbtenico delimo na revmatoidni artritis (RA) in na seronegativne spondiloartrite. Med slednje spadajo bolezni, ki so povezane s HLA B-27 in prizadenejo hrbtenico in praviloma velike sklepe rok in nog. Glavni predstavnik teh bolezni je ankilozirajoči spondilitis (AS). Najbolj raziskana bolezen med sistemskimi vezivnotkivnimi boleznimi je sistemski lupus eritematosus (SLE) pri katerem lahko bolezen prizadene med drugim tudi pljuča. Pljuča so lahko prizadeta tudi pri drugih vezivnotkivnih boleznih. Med njimi najpogosteje pri sistemski sklerozi (SS), mešani bolezni vezivnega tkiva (MBVT), Sjögrenovem sindromu (SjS), poli/dermatomiozitisu (PM/DM) ter vaskulitih (granulomatoza s poalianagiitismom (GPA) (Wegenerjeva granulomatoza\*-stari izraz), mikroskopski poliangiitis (MPA), poliarteritis nodoza (PAN), Churg Strauss-ov sindrom (CSSy), Behçetov sindrom). Tudi zdravila s katerimi zdravimo revmatološke bolezni imajo pomemben vpliv na obolevnost pljuč.

## Revmatoidni artritis in pljučne bolezni

RA je najpogostejša vnetna revmatološka bolezen, ki prizadene približno 1% prebivalcev. Je progresivna sistemska avtoimuna bolezen, za katero je značilen simetrični erozivni sinovitis. Prizadeti so večinoma mali sklepi rok in nog, pri hujših oblikah artritisa pa opazujemo tudi zunaj sklepne spremembe na številnih organih. Večina smrtnosti pri bolnikih z RA je posledica izvensklepnih manifestacij bolezni. Najpogostejši vzrok smrtnosti so kardiovaskularne bolezni. Prevalenca z RA povezanih pljučnih sprememb narašča. RA lahko prizadene pljučni parenhim, zračne poti in plevro. Zapleti pljučnih bolezni so direktno odgovorni za 10-20% celotne smrtnosti pri bolnikih z RA. Čeprav so pogoste okužbe in okvare zaradi zdravljenja, so pogostejše spremembe povezane z boleznijo samo.

Pljučne bolezni so pogoste pri bolnikih z RA. Zajemajo z RA povezano intersticijsko pljučno bolezen, plevralne izlive, revmatoidne vozličke in spremembe na dihalnih poteh. Prevalenca posamezne bolezni variira predvsem glede na preiskovano skupino, glede na uporabljeno definicijo bolezni in glede na občutljivost kliničnih raziskav. V neizbranih populacijah ima do tretjina preiskovancev težave s pljuči. Celotno dve tretjini ali več pa ima signifikantne radiografske spremembe pregledu z računalniško tomografijo z visoko ločljivostjo (HRCT).

## *Plevropulmonalne manifestacije pri RA*

- Intersticijske bolezni
  - RA-intersticijska pljučna bolezen
    - Običajna intersticijska pljučnica
    - Nespecifična intersticijska pljučnica
    - Deskvamativna intersticijska pljučnica
    - Limfocitna intersticijska pljučnica
  - Bronhiolitis obliterans z organizirajočo pljučnico
  - Revmatoidni vozlički
  - Apikalna fibrobulozna bolezen
  - Revmatoidna pnevmokonioza (Kaplanov sindrom)
- Bolezni dihalnih poti
  - Obstrukcija zgornjih dihalnih poti
    - Krikoaritenoidni artritis
    - Obstrukcija larinksa
  - Bronhiolitis

- Folikularni bronhiolitis
  - Konstriktivni bronhiolitis
  - Obliterativni bronhiolitis
- Bronhiektazije
- Bolezni plevre
  - Plevritis
  - Plevralni izliv
  - Empijem
  - Pnevotoraks
  - Hiliformni izliv
- Bolezni prsnega koša
- Spremembe torakalne votline
- Žilne bolezni
  - Pljučna hipertenzija
  - Vaskulitisi
- Okužbe
- Zdravila (metotreksat, leflunomid, anti TNF a, soli zlata, D-penicilamin-metalkaptaza)

Pomen nadzora nad pljučnimi boleznimi pri bolnikih z RA ni povsem jasen, saj je mnogo majhnih sprememb neznanega kliničnega pomena, potek in prognoza sprememb pa zelo variirata. Pomen zdravljenja tudi ni povsem razjasnjen. Vsekakor pa sta pri določenih življenjsko ogrožajočih stanjih pomembna hitra diagnostika in zdravljenje. Torej sta pomembna dobra anamneza in status pri vseh bolnikih še posebej pri bolnikih s simptomi pljučne bolezni. Takrat je potrebno poseči tudi po nadaljnji diagnostiki. (1)

### **Ankilozirajoči spondilitis in pljučne bolezni**

Ankilozirajoči spondilitis je kronična vnetna revmatološka bolezen, ki prizadene predvsem hrbtenico in sakroiliakalne sklepe. Povezana je z antigenom HLA B-27 in je najznačilnejši in najpogostejši predstavnik serološko negativnih spondiloartritisov. Je ena najpogostejših vnetnih revmatičnih bolezni. Za bolezen sta značilna sakroiliitis in spondilitis, prizadeti pa so lahko tudi drugi periferni sklepi ter izvensklepne strukture. Etiologija ni poznana, osnovni patološki proces je entezitis.

Na pljučih se pojavi pljučna fibroza v obliki fibrocističnih sprememb predvsem zgornjih lobusov, ki so običajno bilateralne.

Pri bolnikih pride do rigidnosti prsnega koša, ki jo dobro nadomestijo z aktivacijo diafragme (2).

### **Sistemi lupus eritematozus in pljučne bolezni**

Sistemi lupus eritematozus (SLE) je bolezen neznanega izvora pri kateri avtoprotitelesa in imunski kompleksi okvarjajo različne organe. Je najbolj raziskana sistemska vezivnotkivna bolezen. Zanj zbolevalo predvsem ženske v rodni dobi. Incidenca je 0,4-27/100.000 prebivalcev. Podatki o prevalenci so prav tako zelo neenotni (4-250 bolnikov/100.000 prebivalcev). Klinična slika je izredno raznolika. Običajno se splošni znaki (povišana telesna temperatura, utrujenost in izguba telesne teže) prepletajo s skeletnomišičnimi bolečinami, hematološkimi odkloni in vnetjem seroznih mren. V ospredju pa je lahko ledvična in ali nevrološka prizadetost. Običajno se vzorec prizadetosti organov, prisoten na začetku bolezni, ponavlja tudi pozneje ob poslabšanih boleznih.

Skoraj vsi bolniki s SLE se tekom bolezni srečajo s prizadetostjo pljuč, pljučnim žiljem, plevro ali prepono. Plevritis, kašelj in/ali dispneja so pogosto prvi znaki pljučne prizadetosti. Pogosto pa najprej zasledimo slabšanje funkcijskih testov ali pa spremembe na slikovnih preiskavah.

Pri bolnikih s SLE in pljučno prizadetostjo moramo tudi misliti na eventualno okužbo z bakterijami, virusi oz. mikobakterijami, saj gre za imunsko kompromitirane bolnike.

#### *Plevropulmonalne manifestacije pri SLE*

- Plevritična bolečina prsnega koša
  - Mišičnoskeletna bolečina
  - Plevritis
- Okužbe zgornjih dihal
- Akutni pnevmonitis
- Intersticijska pljučna bolezen
- Pljučna hipertenzija
- Sindrom skrčenih (izginevajočih) pljuč
- Pljučna hemoragija
- Druge pljučne bolezni
  - Kriptogena organizirajoča pljučnica
  - Akutna reverzibilna hipoksemija
  - Pljučna venookluzivna bolezen
  - ARDS
  - Antifosfolipidna protitelesa
    - pljučni embolizmi, pljučni infarkti, trombembolična in netrombembolična pljučna hipertenzija, pljučna arterijska tromboza, pljučne mikrotromboze, ARDS, intraalveolarna pljučna hemoragija, porodni hemolitično-uremični sindrom (3)

#### **Antifosfolipidni sindrom in pljučne bolezni**

Antifosfolipidni sindrom (APS) je prvič opisal Graham Hughes leta 1983 kot kompleksen klinični sindrom z na videz nepovezanimi znaki: ponavljajočimi se arterijskimi ali venskimi trombozami, spontanimi splavi ali mrtвороjenostjo, trombocitopenijo in prisotnostjo antifosfolipidnih protiteles. V klinični sliki so tudi livedo retikularis, trombocitopenija, okvara srčnih zaklopk in nefropatija povezana z antifosfolipidnimi protitelesi. Za diagnozo so pomembni lupus antikoagulant test, določitev antikardiolipinskih protiteles po ELISA metodi in anti- $\beta_2$  glikoprotein I test, ki je prav tako določen s pomočjo ELISA metode. APS je lahko primaren ali sekundaren. Za diagnozo je potrebno vsaj eno klinično merilo in pozitiven vsaj en izmed zgoraj navedenih laboratorijskih testov, ki mora biti pozitiven 2x v obdobju 12 tednov.

APS lahko prizadene praktično vse organske sisteme, med njimi tudi pljuča. Pri eni tretjini bolnikov z APS, ki imajo globoko vensko trombozo (GVT), se pojavijo tudi pljučni embolizmi. Lahko pride do tromboze pljučnih arterij z ali brez trombembolične pljučne hipertenzije, lahko pa se pojavi alveolarna hemoragija. Poročali so tudi fibrozirajočem alveolitisu in ARDS (4).

#### **Sistemska skleroza in pljučne bolezni**

SS je multisistemska avtoimuna bolezen, ki prizadene kožo in različne organe vključno s srcem in pljuči. Vzrok za nastanek bolezni ni znan. Delimo jo na difuzno sistemsko obliko in na limitirano kožno obliko. Prevalenca je nizka in je v ZDA 240 v Združenem kraljestvu pa 31 na 1 MIO prebivalcev. Pred ero ACE zaviralcev je bila ledvična prizadetost glavni vzrok smrti, sedaj pa je to mesto prevzela pljučna prizadetost.

**Intersticijska pljučna bolezen** pri SS je redka in potencialno smrtna avtoimuna bolezen katere vzrok še ni pojasnjen. Povezan je s tkivno fibrozo ne le pljuč ampak tudi drugih organov kot so srce in ledvici. Čeprav intersticijsko pljučno bolezen zasledimo v različnih oblikah in pri različnih avtoimunih boleznih je pri SS še posebej zaskrbljujoča, saj ima največjo smrtnost med vsemi revmatskimi boleznimi prav pri SS. To vodi v intenziven razvoj



raziskav. Intersticijska pljučna bolezen je praviloma zaplet SS, vendar je lahko prva ali pa tudi edina manifestacija SS. Intersticijska pljučna bolezen pri SS predstavlja pester spekter kliničnih znakov in simptomov in lahko vodi do strukturne okvare pljučnega parenhima in okvare respiratorne pljučne funkcije. Gre za restriktivno pljučno bolezen z zmanjšano complianco in vitalno kapaciteto. 4 od 10 bolnikov s SS ima intersticijsko pljučno bolezen. (5) Zraven intersticijske pljučne bolezni se lahko pri SS razvije tudi **vaskularna pljučna bolezen – pljučna arterijska hipertenzija (PAH)**. Bolniki s SS spadajo v 1 skupino bolnikov s PAH. Faktorji tveganja pri bolnikih s SS za nastanek PAH so: dolgo trajajoča omejena oblika skleroderme z anticentromernimi protitelesi (ACA), bolniki s sistemsko sklerozo z nukleolarnim vzorcem ANA testa, progresivno nižanje vrednosti za difuzijsko kapaciteto za ogljikov monoksid (DLCO) ter bolniki s pljučno hipertenzijo (PH) ob obremenitvi med kateterizacijo desnega srca. Bolniki s pozitivno Scl-70 imajo pogosteje PH zaradi intersticijske pljučne bolezni.

S preiskavami so ugotovili, da ima kar 8-37% bolnikov s SS PAH, pri katerih simptomov PAH niso odkrili. Vsled tega je potrebno vse bolnike s SS redno spremljati. (6)

### **Mešana bolezen vezivnega tkiva in pljučne bolezni**

Mešana bolezen vezivnega tkiva (MBVT) je sistemska vezivnotkivna bolezen za katero je značilna prisotnost U1-RNP protiteles v visokem titru s kombinacijo kliničnih znakov, ki jih vidimo pri SLE, SS in PM. Pogosto preteče mnogo let preden lahko postavimo zanesljivo diagnozo. Razen že omenjenih sprememb so za MBVT značilni: Raynaud-ov fenomen, otečene roke in klobasati prsti, odsotnost resne ledvične bolezni oz. bolezni CZŠ, bolj izražen artritis in pojav PH.

#### ***Plevropulmonalne manifestacije pri MBVT***

- Plevralni izliv
- Plevritična bolečina
- Pljučna hipertenzija
- Intersticijska pljučna bolezen
- Trombembolična bolezen
- Alveolarna krvavitev
- Disfunkcija diafragme
- Aspiracijski pnevmonitis/pnevmonija
- Obstruktivna bolezen dihal
- Okužbe dihal
- Pljučni vaskulitis

Zgodnji simptomi, ki nakazujejo pljučno prizadetost so suhi kašelj, dispnea in plevritična bolečina (7).

### **Poli/dermatomiozitis in pljučne bolezni**

Poli/dermatomiozitis (PM/DM) je idiopatska vnetna miopatija. Prevalenca je 1/100.000 prebivalcev. Dvakrat pogosteje obolevajo ženske, najpogosteje med 40-im in 50-im letom starosti. Pri obeh boleznih gre za klinične znake mišične nemoči, vendar se vseeno klinično razlikujeta. Pri DM je prizadeta tudi koža vključno z Gottronovimi linijami in papulami, znakom šala, heliotropnim izpuščajem in generalizirano eritrodermo. DM je pogosteje povezan z rakasto boleznijo. Za DM so značilni depoziti imunskih kompleksov v žilah in se smatra, da gre za vaskulopatijo. Pri PM pa gre za mišično okvaro direktno povzročeno s T-celicami. Še vedno so v veljavi Bohan in Peter-jevi kriteriji iz leta 1975, ob nekaterih revizijah. Gre za simetrično proksimalno mišično nemoč, tipični DM izpuščaj, povišani encimi

mišičnega razpada, miopatski vzorec na elektromiogramu in karakteristične spremembe na histološkem vzorcu mišične biopsije ob odsotnosti histopatoloških znakov drugih miopatij.

V vsaj 10% bolnikov lahko ob drugih kliničnih znakih zbolijo tudi zaradi intersticijske pljučne bolezni, do respiratorne insuficience pa lahko pride tudi zaradi oslabelosti prepone in mišic torakalne stene. Intersticijska pljučna bolezen lahko vodi v hitro progresivno pljučno odpoved s smrtnim izhodom. Razvijeta se lahko tudi plevritis in pljučna hipertenzija. Neredko se pri teh boleznih razvije tudi rak na pljučih (8).

## **Sjögrenov sindrom in pljučne bolezni**

SjS je sistemska avtoimuna bolezen za katero je značilna limfocitna infiltracija žlez z zunanjim izločanjem, še posebej žlez slinavk in solnih žlez, kar vodi v zmanjšano sekrecijo in v sicca sindrom. SjS je lahko primarni ali sekundarni, če je povezan z drugo sistemsko boleznijo (RA, SS, SLE, DM/PM). Vendar SjS ni omejen zgolj na žlezne spremembe. Izvenžlezne spremembe mu dajo karakteristike prave sistemske bolezni. Te manifestacije so lahko včasih tudi življenje ogrožajoče. Sistemske spremembe najdejo v dveh tretjinah bolnikov. Zajemajo sklepno prizadetost, Raynaudov fenomen, vaskulitis, prizadetost centralnega in perifernega živčnega sistema, ledvično in pljučno prizadetost. Bolniki s SjS imajo 16-44 krat večjo verjetnost, da zbolijo zaradi limfoma. Bolezen je 9 krat pogostejša pri ženskah. Je najpogostejša vezivnotkivna bolezen, a je prevalenca manjša, kot so sklepali (0,1-0,6%). Lahko se začne z žlezno simptomatiko, ki vodi v kserostomijo in kseroftalmijo, ali pa z izvenžlezno simptomatiko, kar vodi v zapoznelo diagnozo.

Tudi pri SjS je prevalenca pljučne prizadetosti dokaj nejasna. Ameriško evropski kriteriji bi naj bili bolj specifični kot starejši, ki so jih uporabljali. V nekaterih raziskavah so sodelovali tako bolniki s primarnim kot tudi s sekundarnim SjS in je tako lahko pljučna prizadetost tudi v sklopu pridružene sistemske vezivnotkivne bolezni. Če upoštevamo le klinično signifikantne pljučne bolezni je prevalenca le-teh pri SjS 9-12%. Številka se močno poveča če vključimo ob klinični sliki še slikovne preiskave ter bronhoalveolarno lavažo.

Bolezni delijo na epitelijske in neepitelijske. Prve gredo v sklop sika sindroma in so povezane z artralgijami, mialgijami in utrujenostjo. Pri neepitelijskih gre za sistemske prizadetosti s ponavljajočimi vnetji obušesnih slinavk. Pri tej obliki so v večjem odstotku prisotna SS-A in SS-B protitelesa, hipergamaglobulinemija in krioglobulinemija. Pri bolnikih s hipergamaglobulinemijo in SS-A protitelesi je pogostejša pljučna prizadetost.

### ***Pljučne manifestacije pri bolnikih s SjS***

- Spodnje dihalne poti
  - Kserotraheja, suhi kašelj
  - Bolezen majhnih poti in difuzni panbronhiolitis
- Difuzne intersticijske pljučnice
  - Nespecifična intersticijska pljučnica
  - Običajna intersticijska pljučnica
  - Organizirajoča pljučnica
  - Multiple pljučne ciste
- Limfoproliferativne bolezni
  - Difuzna limfoidna hiperplazija pljuč
    - Folikularni bronhiolitis
    - Limfoidna intersticijska pljučnica
  - Pseudolimfom
  - Limfomatoidna granulomatoza
  - B celični non-Hodgkinov limfom
  - Visoko maligni B celični non-Hodgkinov limfom
- Mešano

- Difuzni panbronhioilitis
- Pljučna amiloidoza
- Vaskulitis in primarna pljučna hipertenzija
- Plevralna bolezen

Pljučne bolezni pri SjS so pogoste, a le 10% je simptomatskih. Glavni simptom je suh kašelj in blažja ali hujša obstrukcija dihalnih poti. Lahko pa pride tudi hujših oblik bolezni, ki zahtevajo hitro diagnostiko in zdravljenje. Smiselni so redni pregledi pljuč tudi pri asimptomatskih bolnikih s SjS (9).

### **Vaskulitisi in pljučne bolezni**

Vaskulitisi so heterogena skupina bolezni, ki so klasificirane glede na velikost prizadetih žil. Vaskulitisi, ki zajemajo male in srednje žile vodijo v multiorgansko prizadetost. Te pogosto zajemajo tudi pljuča. Prizadetost pljuč v sklopu vaskulitisa velikih žil je redka. Pljučni kapilaritis in alveolarna hemoragija nastaneta najpogosteje pri s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (ANCA) povezanimi vaskulitisi. Granulomatoza s poliangiitisom (GPA-Wegenerjeva granulomatoza\*), mikroskopski poliangiitis (MPA) in Churg-Straussov sindrom (CSSy) potekajo po tipu vaskulitsov malih žil in so povezane z ANCA-o. Imenujemo jih z ANCA-o povezani vaskulitisi.

### **Granulomatoza s poliangiitisom (\*Wegenerjeva granulomatoza)**

Klasična GPA je oblika sistemskega vaskulitisa (poliangiitisa) z nekrotizirajočim granulomatoznim vnetjem zgornjih in spodnjih dihal, sistemskim nekrotizirajočim vaskulitisom in nekrotizirajočim glomerulonefritisom. ANCA so pri GPA usmerjena proti proteinazi 3 (PR3). Povezana je s citoplazmatskim vzorcem (cANCA). Omejeno obliko, ki prizadene le zgornja dihalna in pljuča najdemo v četrtini primerov, vendar pri veliko bolnikih bolezni sčasoma preide v sistemske oblike. Razen zgoraj omenjenih organov so lahko prizadeti tudi: sklepi (artralgije, artritis), mišice (mialgije), oči (kunjunktivitis, episkleritis, uveitis), koža (vezikularne, purpurne in hemoragične lezije, podkožni vozliči), živčni sistem (mononevritis multiplex, prizadetost možganskih živcev, zunanja oftalmoplegija, tinitus, izguba sluha), srce (perikarditis, miokarditis, motnje prevodnega sistema), redkeje pa gastrointestinalni trakt, spodnji genitourinarni trakt, obušesne slinavke, ščitnica, jetra ali celo dojke.

### ***Pljučne bolezni v sklopu GPA:***

- Zgornje dihalne poti
  - Razjede v nosu
  - Bolečine v sinusih
  - Kronični rinosinuzitis
  - Zožitve v nosu, sedlast nos, perforacija pretina
  - Motnje voha
  - Gnojni/krvavi izcedek iz nosu
  - Epifora-povečana ekskrecija solz
  - Mukokele v sinusih
- Traheobronhialne bolezni
  - Subglotične stenoze, stenoze spodnje traheje in bronhijev
  - Tumorske mase v traheji in endobronhialno
  - Traheobronhialna malacija
  - Folikularni bronhioilitis
  - Obliterativni bronhioilitis
- Pljučni parenhimski nodusi
- Alveolarne krvavitve

## **Mikroskopski poliangiitis**

MPA se smatra kot pravi vaskulitis malih in srednjih žil. V 90% je povezan z ANCA in to perinuklearnim vzorcem (p-ANCA). Je specifična za mieloperoksidazo (MPO). Incidenca je 3 bolniki na 1 mio. prebivalcev. Nekoliko več zboleva moških. Lahko so prizadeti ušesa nos in grlo, vendar granulomatoznih tumorjem podobnih sprememb v zgornjih in spodnjih dihalnih poteh običajno ni. Lahko se kaže kot zgodnja blažja oblika s splošno prizadetostjo, artralgijski, artritisi oz. episkleritisi. Kasneje se lahko razvije v generalizirano obliko oz. akutno življenje ogrožajoče stanje v dnevih ali tednih. Pogosto zajame ledvica (glomerulonefritis - v 80-100%) in pljuča (alveolarni kapilaritis - v 12-55%).

### ***Pljučne bolezni v sklopu MPA***

- Difuzna alveolarna hemoragija
- Pljučna fibroza

## **Churg-Straussov sindrom**

Za CSSy je značilna periferna hipereozinofilija, tkivna eozinofilija, astma in vaskulitis. Povezava z ANCA-o je manj izrazita. Najdemo jo lahko v 40% bolnikov s CSSy. Večinoma je p-ANCA. Težko ga je povsem omejiti od hipereozinofilnega sindroma. Običajno se razvije v treh fazah. V prvi ga je težko ločiti od običajne astme, v drugi fazi pride do eozinofilije in končno se pokažejo znaki vaskulitisa. CSSy lahko prizadene vse organske sisteme, najpogosteje pa pljuča (90-100%), periferni živčni sistem (70%), kožo (50-70%), in srce (50%). Prizadetost ušes, nosu in grla vidimo v približno 50%. Pri ANCA pozitivnih bolnikih s CSSy pogosteje opazimo glomerulonefritis, pljučni vaskulitis z difuzno alveolarno hemoragijo oziroma periferno nevropatijo.

### ***Pljučne bolezni v sklopu CSSy***

- Bronhialna astma (težka, oz. težko zdravljena)
- Trajna obstrukcija dihalnih poti
- Plevralni izlivi (10%)
- Eozinofilne infiltracije pljuč
- Difuzna alveolarna hemoragija (10).

## **Behçetov sindrom**

Behçetov sindrom je sistemski vaskulitis neznane etiologije z značilno geografsko porazdelitvijo (Sredozemlje, Bližnji in Daljni Vzhod). Zanj so značilni ulkusi ustne sluznice in spolovil in hipopion uveitis. Ob tem so lahko prisotne še druge klinične spremembe tako na sklepih kot na koži, srcu in tudi na pljučih.

Glavne pljučne spremembe so vezane na vaskulitis. Nastajajo arterijske anevrizme, tromboze arterij in ven ter pljučni infarkti. Na rentgenskih posnetkih vidimo tumorske tvorbe, ki ne kavitirajo. Plevralni izlivi so redki (11).

## **Revmatološka zdravila in pljučne bolezni**

### **Sulfasalazin**

Je imunomodulator, ki ga uporabljamo samostojno ali v kombinaciji z drugimi imunomodulatorji za zdravljenje vnetnih revmatoloških bolezni. Poročajo o redkih pljučnih neželenih učinkih in sicer: infiltratih v pljučnem tkivu, dispneji, kašlju ter zelo redko o fibrozirajočem alveolitisu.

### **Soli zlata**

So dolgo časa veljala za zlati standard zdravljenja revmatoidnega artritisa. Sedaj jih uporabljamo zelo redko, predvsem zaradi številnih neželenih učinkov, med drugimi tudi na pljučih. Najpogosteje opisujejo intersticijsko pljučnico in pljučno fibrozo.

### **D-penicilamin**

Zdravilo se je dolgo časa uporabljalo za zdravljenje sistemske fibroze. Ob uporabi metalkaptaze se lahko pojavi Goodpasturjev sindrom s pljučnimi infiltrati, redko pa poročajo o obliterativnem bronhiolitisu.

### **Leflunomid**

Kmalu po začetku zdravljenja RA na Japonskem z leflunomidom, so ugotovili povečano incidenco intersticijskega pneumonitisa pri teh bolnikih. Najbolj izpostavljeni so bili bolniki, ki so že pred zdravljenjem imeli intersticijski pnevmonitis. Ob tem je bilo tudi nekaj smrtnih primerov (12).

### **Ciklofosfamid**

Ciklofosfamid je alkilizirajoče imunosupresivno zdravilo, ki ga uporabljajo v kombinacijo za zdravljenje različnih rakastih bolezni. Vse več se ga uporablja tudi za zdravljenje avtoimunih bolezni. Dolgotrajno zdravljenje s ciklofosfamidom je povezano s številnimi neželenimi učinki kot so izguba las, levkopenija, hemoragični cistitis, neplodnost, razvoj sekundarnih malignomov in pljučna prizadetost., ki je redka. Tveganje je povečano ob hkratni uporabi rentgenskega sevanja, zdravljenja s kisikom in drugih zdravil, ki okvarjajo pljuča.

Obstajata dve obliki pljučne prizadetosti zaradi zdravljenja s ciklofosfamidom: akutni pnevmonitis, ki nastane hitro v začetku zdravljenja in kronično progresivno obliko fibroznega procesa, ki nastane po dolgotrajnem zdravljenju. Opisan je le en primer akutnega pljučnega edema po intravenoznem zdravljenju s ciklofosfamidom.

### **Metotreksat**

Je imunomodulator, ki trenutno velja za zlati standard zdravljenja bolnikov z RA in tudi nekaterimi spondiloartritis. Ima številne neželene učinke, med njimi tudi na pljučih. Klinične slike so lahko različne. Najpogosteje se lahko pojavi kronični pnevmonitis, ki vodi v pljučno fibrozo. Opisujejo tudi difuzno alveolarno hemoragijo, bronhiolitis obliterans, in hipersenzitivnostni pnevmonitis. Opisujejo tudi pojav pljučnega edema (13).

### **Anti TNF □**

Ugotovljeno je, da je potek akutno nastale difuzne intersticijske pljučne bolezni pri bolnikih z RA, ki se zdravijo z biološkimi zdravili, spremenjen. Postmarketinške raziskave pri zdravljenju s TNF □ zaviralci so pokazale, da je pljučnica povzročena s pneumocisto eden glavnih zapletov pri teh bolnikih. Pojavi se hitro in tudi hitro napreduje (14). Pojavljajo se tudi nasprotujoči si članki, ki opisujejo ugodno delovanje bioloških zdravil na intersticijsko pljučno bolezen pri bolnikih z RA (15). Ne smemo pa pozabiti tudi na pljučno tuberkulozo (16).

### **Zaključek**

Revmatološke bolezni se kažejo s številnimi različnimi kliničnimi slikami. Pogosto v klinično sliko spada tudi pljučna prizadetost, včasih kot vodilni simptom, včasih kot spremljajoči simptom, pogosto pa so lahko vzrok za obolenje pljuč zdravlila s katerimi zdravimo revmatološke bolezni.

Zaradi ustreznega ukrepanja, diagnostike in čimprejšnjega zdravljenja, da preprečimo najhujše, moramo bolnikom natančno prisluhniti ob njihovih težavah in jih redno spremljati, tako klinično kot tudi laboratorijsko in s slikovnimi preiskavami.

## Literatura

1. Amital A, Shitrit D, Adir Y. The lung in rheumatoid arthritis. *Presse Med.* 2011 Jan;40(1 Pt 2):e31-48. Epub 2010 Dec 31.
2. Calin A. Ankylosing spondylitis. V P. J. Maddison, D. A. Isenberg, P. Woo, & D. N. Glass, *Oxford Textbook Of Rheumatology*. Oxford, New York, Tokyo: Oxford Univeersity Press. 1998.1058-70
3. Schur PH, Dellaripa PF Pulmonary manifestations of systemic lupus erthematosus in adults. *UpToDate*: <http://www.uptodate.com/contents/pulmonary-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults>. (24. 11. 2011).
4. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2002 Mar;61(3):195-8.
5. Tan A, Denton CP, Mikhailidis DP, Seifalian AM. Recent advances in the diagnosis and treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma): a review. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Mar-Apr;29(2 Suppl 65):S66-74. Epub 2011 May 13
6. Varga, J. (2011). Clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *UpToDate* , [http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-systemic-sclerosis-\(scleroderma\)](http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-systemic-sclerosis-(scleroderma)).(24. 11. 2011)
7. Bull TM, Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary vascular manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005 Aug;31(3):451-64, vi.
8. Spiera R, Kagen L. Extramuscular manifestations in idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1998 Nov;10(6):556-61.
9. Hatron PY, Tillie-Leblond I, Launay D, Hachulla E, Fauchais AL, Wallaert B. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Presse Med.* 2011 Jan;40(1 Pt 2):e49-64. Epub 2010 Dec 30.
10. Holle JU, Moosig F, Dalhoff K, Gross WL. Conditions in subjects with rheumatic diseases: pulmonary manifestations of vasculitides. *Arthritis Res Ther.* 2011 Jun 30;13(3):224.
11. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet syndrome. V: Maddison PJ. *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press. 1998.1394-402.
12. Inokuma, S. Leflunomid-induced interstitial pneumonitis might be a representative of disease-modifying antirheumatic drug-induced lung injury. *Expert Opin Drug Saf.* 2011 Jul;10(4):603-11. Epub 2011 Mar 17.
13. Bauman KA, K. M. Drug-Iduced Lung Disases. *American College of Chest Physicians* , PCCSU Article | 04.15.10
14. Kameda H, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mori S, Yoshida Y, et al. Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents: Importance of Pneumocystis pneumonia in Japan revealed by a multicentre study. *Intern Med.* 2011;50(4):305-13. Epub 2011 Feb 15.
15. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Xaubet A, Bosch X; BIOGEAS Study Group. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic Autoimmune diseases. *Am J Med.* 2011 May;124(5):386-94.
16. Vassallo R, Matteson E, Thomas CF Jr. Clinical respons of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *Chest.* 2002 Sep;122(3):1093-6.

# SIMPTOMI IN KLINIČNI ZNAKI PRI PLJUČNI PRIZADETOSTI OB SISTEMSKIH BOLEZNIH VEZIVA

*Katarina Osolnik*

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

Prizadetost pljuč pri SBV (sistemskih boleznih veziva) se lahko pojavlja v poteku že poznane SBV, redkeje je prizadetost pljuč prva manifestacija katere od njih. Ob postavitvi diagnoze SBV se moramo vedno opredeliti do možne pljučne prizadetosti: opravimo dve osnovni preiskavi (rentgenogram prsnih organov in preiskavo pljučne funkcije, vključno z meritvijo difuzijske kapacitete za CO), ki v primeru normalnih izvidov in odsotni pljučni simptomatiki, z veliko verjetnostjo izključujeta pomembno pljučno patologijo.

V razvoju pljučne prizadetosti pri SBV imajo pomembno vlogo tako celične kot necelične komponente v intersticijskem in alveolarnem prostoru, lahko zajemajo tudi distalne dele malih dihalnih poti, pljučno žilje in plevro. Najpogostejši in značilni simptomi in znaki so: dispneja pri naporu, kašelj, obojestranske intersticijske zgostitve na rentgenogramu, restriktivne motnje ventilacije z zmanjšano difuzijsko kapaciteto za CO, hipoksemija ob napredovali bolezni in histopatološke spremembe pljuč z različnimi deleži vnetja, fibroze in preustroja pljuč.

## Anamneza

Za čim hitrejšo postavitev pravilne diagnoze je potrebna natančna anamneza s posebnim poudarkom na prejšnjih boleznih (sistemske bolezni veziva, maligne bolezni...), delovni (rudarji, kmetje...), družinski in socialni anamnezi, pristočasnih aktivnostih (savna, kmetovanje, reja ptic...), razvadah (kajenje, inhaliranje opojnih substanc) ter natančen pregled jemanja zdravil, vključno z alternativnimi zdravili, rastlinskimi preparati in zdravili v prosti prodaji, še posebej natančen pregled predpisanega zdravljenja za že poznano SBV, vključno z natančnim časovnim zaporedjem predpisovanja zdravil.

Najpogostejše prisotni simptomi in znaki pri prizadetosti pljučnega intersticija v poteku SBV so: dispneja pri naporu, kašelj, bilateralne zgostitve na rentgenogramu prsnih organov, patološki avskultatorni izvid nad pljuči. Nekateri avtorji imenujejo to kot klinikov indeks suma na intersticijsko pljučno prizadetost (Clinicians' index of suspicion for...).

Posebno pozornost je potrebno posvetiti oceni hitrosti napredovanja bolezni, ki je ob prvem kontaktu z bolnikom vedno retrogradna in v primerih akutno nastalih in hitro napredujočih simptomov lahko življenjsko pomembna.

Akutna simptomatika (dnevi do nekaj tednov) kašlja, dispneje in vročine zahteva najprej izključevanje infektivne narave bolezni. V odsotnosti infekta se na tak način lahko pojavljajo akutni zagoni kriptogene organizirajoče pljučnice (KOP), akutne intersticijske pljučnice (AIP), akutne eozinofilne pljučnice (AEP), z zdravili povzročenega pnevmonitisa ali preobčutljivostnega pnevmonitisa na vdihane alergene. Akutna simptomatika, ki hitro napreduje do dihalne odpovedi nakazuje možnost AIP in AEP.

Subakutni nastop (tedni do meseci) je lahko značilen za KOP, akutni preobčutljivostni pnevmonitis, kronično eozinofilno pljučnico, z zdravili povzročen pnevmonitis ali prizadetost pljuč v sklopu nekaterih sistemskih boleznih veziva (SBV).

Kronični simptomi (meseci do leta) običajno govorijo za idiopatsko pljučno fibrozo (IPF), nespecifično intersticijsko pljučnico (NSIP), kronični hipersenzitivni pnevmonitis, kronične poklicne bolezni (npr. azbestozo) in prizadetost pljuč v sklopu SBV.

## Klinična slika

Kašelj nakazuje možno sočasno prizadetost dihalnih poti, ki jo najdemo pri bronhialitisu in preobčutljivostnem pnevmonitisu. Če je kašelj produktiven-izmeček gnojav, te simptomatike

pa ne spremljajo sistemski znaki vnetja (vročina) je v prvi vrsti potrebno iskati bronhiektazije, ki spremljajo že napredovale stopnje pljučne fibroze.

Hemoptize so lahko posledica sindroma difuzne alveolarne hemoragije (DAH) v sklopu pljučnega kapilaritisa ali sistemaškega vaskulitisa (npr. Wegenerjeva granulomatoza, Goodpasturjev sindrom). Odsotnost hemoptiz ne izključuje možne mikroskopske hemoragije npr. pri SLE. Plevritične bolečine opažamo pri SLE-plevralni izlivi. Piskanje se pojavlja pri boleznih, ki prizadanejo tudi dihalna pota: alergijska bronhopulmonalna aspergiloza, Churg-Straussin sindrom, Wegenerjeva granulomatoza).

Pri bolnikih s poznano SBV se ob pojavu respiratorne simptomatike moramo vedno vprašati: Ali so nastali simptomi posledica prizadetosti pljuč zaradi osnovne bolezni?

Pljučno prizadetost najpogosteje srečamo pri :

- ✚ sistemskem eritematoznem lupusu (SLE), ki se kaže kot: kapilaritis z alveolarnimi krvavitvami, ki lahko poteka s težko, življenje ogrožujočo klinično sliko, krčenje celotnih pljuč, na rentgenogramu so vidne ploščate atelektaze, obojestranski plevralni izlivi, motnje dihanja so posledica prizadetosti dihalnih mišic, pljučna hipertenzija je lahko posledica trombembolij ali prizadetosti pljučnih žil zaradi vaskulitisa;
- ✚ sistemski sklerozi (SS) kot pljučna hipertenzija, pogostejša pri bolnikih s sindromom CREST in v napredovali fazi fibrozirajočega alveolitisa, ki pa ima zelo počasen razvoj;
- ✚ revmatoidnem artritisu (RA), kjer se lahko manifestira kot intersticijska pljučna bolezen, revmatski vozlički, obstruktivni bronhiolitis, eksudativni plevritis (plevralni izliv ima lahko izgled podoben empiemu) s prevladovanjem nevtrofilcev in pogosto nizkim pH;
- ✚ polimiozitisu, pogosteje kadar so prisotna Jo-1 protitelesa, spremembe so predvsem v spodnjih pljučnih režnjih, spremljajo jih plevritisi in lahko oslabelelost dihalnih mišic, ki je lahko najpomembnejši vzrok za mehansko ventilacijo;
- ✚ Sjögrenovem sindromu lahko s prizadetostjo sluznice dihal, difuzno prizadetostjo pljučnega intersticija, kjer histološko ugotavljamo limfocitno-plazmocitni alveolitis brez fibroze. Možen je progres v limfomatozno granulomatozo in limfom.

Ali so nastali simptomi posledica okužbe, lahko tudi oportunistične, pri bolniku, ki je zaradi osnovne bolezni in / ali njenega zdravljenja, lahko imunsko kompromitiran?

Velika večina zdravil vpliva na zmanjševanje naravne imunske odpornosti bolnikov, ki so ob takem zdravljenju bolj dovzetni za vse vrste okužb. Pljučnice pri imunokompromitiranih bolnikih s SBV in pogostejše pojavljanje tuberkuloze pri bolnikih zdravljenih z nekaterimi novjšimi zdravili so pričakovani, sicer ne zelo pogosti, zapleti zdravljenja.

Ali so nastali simptomi posledica predpisanega zdravljenja-z zdravili povzročena pljučna prizadetost?

Zdravila so možen vzrok pljučni prizadetosti pri bolnikih s SBV, ki ga lahko kaj hitro spregledamo.

Ali je vzrok nastalim simptomom, z osnovno boleznijo nepovezana, novo nastala bolezen?

V diferencialni diagnostiki intersticijske pljučne prizadetosti pri bolnikih s SBV upoštevamo: srčno popuščanje, atipične pljučnice, karcinomske limfangioze, pljučne granulomatoze in idiopatsko pljučno fibrozo.

Glede na specifičnost problematike je nujno, da je v obravnavo že od vsega začetka vključen pnevmolog, ki naj tudi usmerja diagnostiko, indicira preiskave in postavi diagnozo pljučne prizadetosti, ki jo v sodelovanju z revmatologom tudi zdravi.

## **Bronhoskopija**

Z bronhoskopijo želimo potrditi diagnozo pljučne prizadetosti, ki smo jo postavili z vsemi do takrat opravljenimi preiskavami. Med bronhoskopijo z upogljivim bronhoskopom opravimo bronhoalveolarni izpirek (BAL), bronhoskopsko pljučno biopsijo (BPB) vključno z odvzemom vzorca za imunohistološko preiskavo, po potrebi še bronhialno biopsijo (BB) ali perbronhialno



punkcijo (PBP). Odvzamemo tudi izpirke za mikrobiološke preiskave, tudi izpirek z zaščitenim katetrom za bakteriološko preiskavo.

Kako BAL interpretiramo?

Vedno v kontekstu kliničnih, rentgenskih in histoloških ugotovkov. BAL je redko diagnostičen, lahko poveča ali zmanjša stopnjo zaupanja v določeno diagnozo.

BAL skupaj z radiološkimi in kliničnimi ugotovki lahko pomaga pri odločitvi o potrebnosti histološke potrditve diagnoze – kirurške pljučne biopsije.

### **Intersticijski konzilij**

Omogoča do podrobnosti preučiti znane ugotovitve (izvide opravljenih preiskav) in soočiti mnenja klinika, radiologa, patologa, funkcionalista in revmatologa. Kliniku pomaga pri odločitvah o dodatnih preiskavah, odločitvah o uvedbi, ukinitvi ali dodatnem zdravljenju, simptomatski terapiji, kliničnem spremljanju in pri oceni učinkovitosti terapije in njenih stranskih učinkov.

### **Zaključek**

Potek, prognoza in zdravljenje pljučne prizadetosti pri posameznih SBV se med seboj precej razlikujejo. Hitro naraščajoče število različnih in novih zdravil za zdravljenje teh bolezni je vzrok za pojavljanje vedno novih oblik spremljajočih sprememb na pljučih. Eno in isto zdravilo lahko pri različnih bolnikih povzroči različno klinično, rentgensko, funkcionalno in patomorfološko sliko prizadetih pljuč.

Diagnozo iatrogene prizadetosti pljuč z zdravili postavljamo z izključevanjem drugih možnih vzrokov, natančnim ugotavljanjem časovnega sosledja izpostavljenosti določenemu zdravilu in pojavljanju njegovih posledic na pljučih ter izboljšanju ali normalizaciji stanja po ukinitvi osumljenega zdravila.

Ponovna izpostavitve bolnika možnemu povzročitelju prizadetosti pljuč je lahko življenje ogrožujoča in kot taka, sprejemljiva le v izjemnih primerih!

Ob postavitvi diagnoze SBV, ob pojavu za prizadetost pljuč značilnih simptomov in znakov ter ponovno pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki lahko povzročijo okvaro pljuč, je poleg: natančne anamneze in kliničnega pregleda potrebno opraviti: rentgensko slikanje prsnih organov, kompletno preiskavo pljučne funkcije vključno z meritvijo difuzijske kapacitete; v primeru odstopov od normale še visokoločljivostni CT. Tak pristop omogoča natančno spremljanje bolnika in pravočasno ugotavljanje morebitnih nastalih sprememb na pljučih.

## PRIZADETOST PLJUČ PRI SISTEMSKIH BOLEZNIH VEZIVA

*Rok Cesar*

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

Sistemske bolezni veziva pogosto prizadenejo dihala, kar ima za posledico znatno obolevnost in smrtnost. Avtoimunske vnetje in fibroza lahko nepopravljivo okvarita normalno delovanje pljuč. Številne od njih lahko dokažemo s prisotnostjo specifičnih protiteles. Ta skupina bolezni lahko zajame katerikoli del pljuč, plevro, alveole, intersticij, žilje, limfatično tkivo, velike in male dihalne poti. Običajno prizadenejo več delov.

Pljučno prizadetost lahko ugotovimo več kot 5 let pred prvimi znaki sistemske bolezni veziva. Spremembe na pljučih so večinoma podobne kot pri idiopatskih intersticijskih pljučnicah, tako da jih lahko razvrstimo po istem sistemu.

Zato na kratko o idiopatskih intersticijskih pljučnicah (IIP).

Več o izrazih: **Slovar izrazov pri slikovni diagnostiki prsnega koša**

RSNA 2008. Fleischner Society. Radiology 2008; 246:697-722

### **Razvrstitev idiopatskih intersticijskih pljučnic (IIP):**

- ✚ Običajna intersticijska pljučnica (UIP)
- ✚ Nespecifična intersticijska pljučnica (NSIP)
- ✚ Organizirajoča pljučnica (OP)
- ✚ Deskvamativna intersticijska pljučnice (DIP)
- ✚ Respiratorni bronhiolitis z intersticijsko boleznijo pljuč (RB-ILD)
- ✚ Akutna intersticijska pljučnica (AIP)
- ✚ Limfocitna intersticijska pljučnica (LIP)

UIP ima slabo petletno preživetje, pod 40%.

Pri fibrozirajočih boleznih pljuč lahko pride do akutnega poslabšanja, kar se najpogosteje pojavlja pri UIP. Sprožilni dejavniki so različni (operacija, zdravila, okužbe). Smrtnost je visoka.

Pri NSIP sta poznana dva podtipa, celični in fibrozni. Celični ima dobro prognozo, fibrozni pa slabšo, z desetletnim preživetjem okoli 35%.

Značilno za UIP – vzorec:

- ✚ Fibroblastni fokusi
- ✚ Čvrsta fibroza
- ✚ Satasta pljuča
- ✚ Redke vnetne celice
- ✚ Časovna in prostorska neenakost

Najdemo ga pri:

- ✚ Idiopatska pljučna fibroza (IPF)
- ✚ Preobčutljivostni pnevmonitis (EABA)
- ✚ Sistemske bolezni veziva (SBV)
- ✚ Azbestoza
- ✚ Zdravila

CT znaki, ki kažejo, da gre verjetno za UIP:

- ✚ Pretežno spodnji predeli pljuč, tendenca »plezanja« ob straneh
- ✚ Pretežno periferno
- ✚ »satasta pljuča«

NSIP – vzorec:

- ✚ Odebeljene alveolarne pregrade z različno stopnjo vnetja in fibroze
- ✚ Časovna in prostorska enotnost

NSIP – CT kriteriji:

- ✚ Pretežno spodnji deli pljuč
- ✚ Razporeditev periferno in/ali ob bronhijih in žilju
- ✚ »mlečno steklo«
- ✚ Mrežaste spremembe s trakcijskimi bronhiektazijami
- ✚ »satovja« malo ali nič
- ✚ Izguba prostornine spodnjih delov pljuč
- ✚ Konsolidacije

NSIP – vzroki:

- ✚ Bolezni vezivnega tkiva in druge avtoimunske bolezni
- ✚ HP (EABA)
- ✚ Zdravila
- ✚ Inhalacije škodljivosti

Organizirajoča pljučnica (OP):

Stanja, kjer jo srečamo:

- ✚ COP
- ✚ Sekundarna (SBJ, zdravila)
- ✚ NSIP
- ✚ HP (EABA)
- ✚ Eozinofilne bolezni pljuč
- ✚ Organizirajoča DAD
- ✚ Org. infekcije
- ✚ Pljučnica po obstrukciji
- ✚ Aspiracijska plj.
- ✚ Izpostavljenost plinom, toksinom
- ✚ Po obsevanju
- ✚ Wegener's
- ✚ Neoplazme
- ✚ Infarkti

Organizirajoča pljučnica (OP) – CT značilnosti:

- ✚ Bolj v spodnjih delih
- ✚ Periferno in ob bronhijih/žilju
- ✚ Področja čvrstih zgostitev
- ✚ Mlečno steklo

OP – povezave:

A) SBV / vaskulitis:

- ✚ RA
- ✚ SLE
- ✚ Poliarteritis nodosa
- ✚ Sistemski vaskulitis
- ✚ PM/DM
- ✚ SS
- ✚ CREST sy.
- ✚ MCTD
- ✚ Sindrom Sjögren
- ✚ Polymyalgia rheumatica
- ✚ Krioglobulinemija

B) Zdravila, ki povzročajo OP:

- ✚ Protivnetna (Au, PAS, NSAID...)
- ✚ Citotoksična (ciklofosamid, busulfan, bleomicin, mitomicin, metotreksat...)

Akutna intersticijska pljučnica (AIP / DAD):

- ✚ Infekcije
- ✚ SBV
- ✚ Zdravila
- ✚ Inhalacija strupov
- ✚ Uremija
- ✚ Sepsa

Limfocitna intersticijska pljučnica (LIP): (od sistemskih bolezni povezana s SJS)  
CT:

- ✚ mlečno steklo
- ✚ Noduli
- ✚ Ciste

### **Sistemske bolezni veziva (SBV)**

Vnetja in fibroza, ki ju sproži avtoimunski mehanizem, lahko nepopravljivo okvarita normalno delovanje pljuč. Lahko prizadenejo katerikoli del: plevro, alveole, intersticij, žilje, limfatično tkivo in dihalne poti, tako majhne kot velike.

- 1.) UIP vzorec: srečamo pri vseh SBV, najbolj RA in PSS
- 2.) NSIP: PSS, PM/DM
- 3.) OP: PM/DM, RA; SJS ne
- 4.) DAD: SLE, PM/DM; RA, PSS
- 5.) Limfoproliferativne spremembe (z LIP): SJS, RA
- 6.) Alveolarna krvavitev: SLE; RA, MCTD, PSS, PM/DM
- 7.) Fibroza zgornjih režnjev: RA
- 8.) Aspiracijske pljučnice: PM/DM, MCTD, PSS
- 9.) PAHT: PSS; RA, SLE, MCTD, SJS
- 10.) Bronhiektazije: RA, SJS
- 11.) BO: RA; SLE
- 12.) Nekrobiotični noduli: RA
- 13.) Plevralni izliv: RA, SLE; PSS
- 14.) Oslabelost mišic, prepone: PM/DM; SLE, MCTD

Na pregledni rentgenski sliki lahko najdemo znake, iz katerih posumimo na sistemsko bolezen veziva. Primeri: spremembe na ramenskih ali akromioklavikularnih sklepkih – RA;

razširjen požiralnik – PSS in njene različice; prekomerno razširjena pulmonalna arterija – različne SBV, zlasti PSS; kalcinacije v mehkih tkivih – PM/DM, skleroderma; več različnih tkiv – zlasti RA.

## Revmatoidni artritis (RA)

Ne glede na pljučne simptome najpogosteje najdemo odebeljene stene bronhijev in bronhiektazije. Pogosti so tudi noduli, črtaste zgostitve, zgostitve mlečnega stekla in plevralne spremembe ter satasta pljuča.

Vsaj petina bolnikov z RA ima kdaj v poteku bolezni plevralni izliv, pogosteje moški (5:1). Običajno se zacelijo z debelikami, fibrotoraksom in okroglimi atelektazami.

Povezava med RA in pljučno fibrozo je bila prvič opisana leta 1948. Najpogostejša vzorca sta UIP in NSIP, pogosta je tudi organizirajoča pljučnica (OP).

Pomnoževanje limfocitov ob bronhiolih kaže na folikularni bronhiolitis.

Pri razvoju pljučne fibroze lahko kajenje igra dodatno vlogo.

Zadnje študije, ob upoštevanju starosti bolnikov, kažejo, da je preživetje pri IIP in IP ob sistemskih boleznih enako.

Nekrobiotični noduli (velikost od 1-2 mm do 7 cm) so običajno asimptomatski. Simptomatiko lahko povzročijo infekcije, nastanek bronhoplevralne fistule ali pnevmotoraks. Subplevralni noduli lahko prodrejo skozi plevro ali celo skozi rebro. Lahko se med seboj zlivajo, lahko kažejo miliarni vzorec.

Prizadetost dihalnih poti pri RA se lahko kaže v štirih oblikah, kot bronhitis, bronhiektazije, obliterantni bronhiolitis ali folikularni bronhiolitis. Slednji spada med limfoproliferativna obolenja; če so zgostitve razporejene bolj ob pregradah (septah) med sekundarnimi režnjčki in ob plevri, govorimo o limfatični hiperplaziji.

Številna zdravila za zdravljenje RA lahko povzročijo okvaro pljuč:

- ✚ pretirana raba aspirina pripelje v pljučni edem
- ✚ NSIAD – organizirajoča pljučnica (OP)
- ✚ Zlato – OP
- ✚ Metotreksat – NSIP vzorec
- ✚ Penicilamin – bronhiolitis
- ✚ Citotoksična zdravila – oportunistične infekcije
- ✚ Anti-TNF – infekcije, redko AIP

## Sistemski lupus (SLE)

Serozitis se lahko klinično pokaže kot suhi plevritis, plevralni izliv, ali perikarditis.

Akutna prizadetost pljučnega parenhima v obliki difuzne alveolarne okvare (DAD), akutnega lupusnega pnevmonitisa ali difuzne krvavitve.

Subakutne in kronične oblike odkrijemo kot NSIP, OP ali UIP.

Prizadetost pljučnega žilja se zrcali v pljučni arterijski hipertenziji, vaskulitisu, antifosfolipidni sindrom s pljučnimi embolizmi ali kot pljučne venookluzivna bolezen.

Druge značilnosti so še motnje v delovanju prepone, atelektaze in oportunistične infekcije.

## Skleroderma in CREST sidrom

Značilne spremembe v prsnem košu so: pljučne fibroza (največkrat NSIP), pljučna hipertenzija, dilatacija požiralnika in višje tveganje za pljučnega raka.

## Pri polimiozitisu/dermatomiozitisu (PM/DM)

Je prizadetost pljuč močno povezana s pozitivnimi anti-Jo-1 protitelesi.

**Primarne** spremembe so lahko posledica infiltracije pljuč (OP, NSIP, UIP, DAD) ali prizadetosti žilja (vaskulitis, kapilarne krvavitve, pljučna hipertenzija). **Sekundarne** spremembe pa so posledica oslabelosti mišic (aspiracije, pljučnice, atelektaze, poslabšanje testov pljučne funkcije), zdravil ali srčnega popuščanja.

### **Sindrom Sjögren (SjS)**

Zaradi suhih dihalnih poti in obstrukcije pride do ponavljajočih se okužb, suhega sapnika (suh kašelj), atelektaz, bronhitisa in pljučnice, bronhiektazij, prizadetosti malih dihalnih poti in bul.

Limfoproliferativna stanja: folikularni bronhiolitis, limfocitna intersticijska pljučnica (LIP), limfatična granulomatoza, maligni limfom ter amiloidoza.

Odras sistemske bolezni veziva: odebelitve plevre in izliv, intersticijske pljučnice (s fibrozo), vaskulitis, pleksogena pljučna arterijska hipertenzija, šibkost prepone (atelektaze bazalno), organizirajoča pljučnica.

Specifičnost: **Polihondritis** – odebelitev hrustančnega dela sapnika (pars membranacea je intaktna).

**Wegenerjeva granulomatoza** se kaže z noduli ali večjimi zgostitvami, ki lahko postanejo votle. Manj pogoste so prizadetost malih dihalnih poti, plevralni izlivi, konsolidacije in atelektaze, medtem ko so plevralne debelike razmeroma pogoste.

Slika prizadetosti prsnih organov pri sistemskih boleznih veziva je torej zelo pestra. Ista bolezen se na pljučih lahko pri različnih bolnikih pokaže v različnih oblikah. Po drugi strani lahko določeno vrsto intersticijske pljučnice, npr. UIP, srečamo pri različnih boleznih, ne zgolj SBV. Če je bolnik kadilec, ali je bil izpostavljen škodljivostim iz okolja, kot je azbest, ali če prejema različna zdravila, postane slika še bolj zapletena in ugotavljanje, kaj bi lahko povzročilo spremembe na pljučih, še težavnejše in pogosto nemogoče.

V pomoč so čim izčrpnější anamnestični in epidemiološki podatki, z opisom klinične slike. Tako kot klinična je tudi radiološka diagnoza zgolj delovna. Neredko se zgodi, da ob kontrolnih pregledih spremenimo svojo diagnozo, saj se, denimo, zgodnja UIP kaže z nodularnimi, črtastimi in zgostitvami mlečnega stekla, satasta pljuča pa opazimo šele kasneje ali pa jih sploh ni veliko.

Pomembno je, da izpeljemo vso diagnostiko, vključno s CT in bronhoskopijo, še pred uvedbo terapije z zdravili, ki bi lahko vplivala na CT sliko ali na izsledke, pridobljene z BAL in/ali TBB.

Zato je nujen interdisciplinarni pristop k diagnozi:

Pri opisovanju in interpretaciji prihaja do razlikovanja mnenj med radiologi, patologi in pulmologi, zato se priporoča interdisciplinarni pristop. Običajno ima največjo težo izvid patologa, vendar tudi tega lahko ovrže klinični potek bolezni, pa tudi CT slika ob kontrolnih preiskavah.

# PLJUČNA FUNKCIJA PRI PRIZADETOSTI PLJUČ V SKLOPU SISTEMSKIH VEZIVNOTKIVNIH BOLEZNI

*Matjaž Fležar, Jana Milutinovič, Irena Šarc*

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

## Uvod

Funkcijska prizadetost pljuč pri SVB ni redka; pojavi se lahko tudi ob normalnem RTGpc. Nekatere bolezni prizadenejo bolj alveolarno cono pljuč in pljučno cirkulacijo (kar se kaže z znižanjem difuzijske kapacitete pljuč in moteno izmenjavo plinov), druge prizadenejo tudi pljučno vezivo in peribronhialno tkivo, kar vodi v krčenje pljuč (restrikcijo), spet tretje predvsem dihalno mišičje. Vzorec okvare pljučne funkcije ni specifičen za določitev diagnoze, lahko pa ga povežemo s prognozo in nevarnimi sekundarnimi patologijami (npr. pljučno hipertenzijo v sklopu SBV), ki zahtevajo pravočasno zdravljenje. Ne smemo pa pozabiti, da tudi nekatera zdravila za SBV lahko povzročajo pljučno okvaro.

## Metode in populacija bolnikov z SBV

Iz arhiva elektronskih zapisov aparatov za preiskavo pljučne funkcije Oddelka za respiratorno fiziologijo KOPA smo izbrali 79 bolnikov v letu 2011, ki so bili več kot enkrat v preteklosti že napoteni na preiskavo pljučne funkcije. Vsi so imeli diagnozo sistemske bolezni veziva.

V raziskavo smo vključili 79 bolnikov, od tega 68 žensk in 11 moških. Povprečna starost cele populacije je 58,14 let, ženske 57,34 ter moške 63,1 let. Po diagnozah je bilo 17 bolnikov s CREST sindromom, 10 s sistemsko sklerozo, 9 s Sjogrenovim sindromom, 6 s polimiozitosom, 6 z mešano vezivno tkivno boleznijo, 5 z SLE, 4 z revmatoidnim artritisom ter 3 z vaskulitisom. Pri 7 diagnoza ni bila opredeljena.

Izvidi parametrov pljučne funkcije:

Vitalne kapacitete FEV1/FVC, Dlco, Dlco/VRA, koregirana vrednost difuzije na hemoglobin ter vrednost alveolarnega volumna – Va smo vnesli tabelo in analizirali s statističnim programom Sigmaplot 8.0.

Cilji raziskave:

Z raziskavo smo poskušali ugotoviti kakšen je povprečni mesečni oziroma letni vpad difuzijske kapacitete pri prizadetosti pljuč v sklopu sistemskih vezivnih tkivnih bolezni za posamezno bolezen. Ker je bila opazovalna doba izračuna med najboljšo in najslabšo meritvijo različno dolga bomo izračunali povprečen procent upada na mesec oziroma na leto ter opisali ekstremno visoke upade ter število tistih pri katerih do upada pljučne funkcije ni prišlo.

## Rezultati:

### *Bolniki s Sjogrenovim sindromom*

Pri teh bolnikih smo v 5 izmed 9 bolnikov izmerili upad difuzijske kapacitete. Opazovalna doba pri teh bolnikih je bila v povprečju 45 mesecev (SE 11 mesecev). Srednja vrednost upada pa je bila 0,51% na mesec – 6,12% na leto. Bolnica z največjim upadom v 18 mesecih opazovanja je imela upad 1,1% na mesec, kar znaša 13,2% letno.

### *Bolniki s sistemsko sklerozo*

Opazovali smo rezultate 10 bolnikov in ugotovili, da se pri dveh bolnikih difuzijska kapaciteta v opazovanem obdobju več kot leto dni ni spremenila. Pri dveh bolnikih, ki sta bila opazovana – prvi 1 leto in drugi 3 leta – pa je pljučna funkcija celo narastla oziroma se je difuzija celo izboljšala. V skupini bolnikov, kjer je prišlo do zmanjšane difuzijske kapacitete,

pa je znašala 0,98% na mesec (SE 0,37), kar znaša 11,7% letno. Opazovano obdobje je bilo v povprečju 35 mesecev (SE 8,9).

#### *Bolniki s CREST sindromom*

Pri bolnikih s CRES sindromom je prišlo do upada pljučne funkcije v opazovanem obdobju samo pri 8 od 17 bolnikov. Ostali pljučne funkcije niso izgubljali. Med tistimi, ki so upadli pa izmerimo upad, ki znaša 0,8% mesečno oz 9,6% letno, v povprečnem opazovalnem obdobju 30 mesecev. V tej skupini bolnikov ni bilo nikogar, ki bi imel izrazito hiter upad pljučne funkcije.

#### *Bolniki s polimiozitisom*

Pri enem bolniku se je difuzijska kapaciteta v opazovalnem obdobju 77 mesecev celo izboljšala, pri dveh se ni spremenila. Pri treh izmed šestih pa je upadla 0.44% mesečno oziroma 5,9% letno.

#### *Bolniki z SLE*

Pri treh bolnikih se je vrednost difuzijske kapacitete povečala, pri dveh se ni spremenila. Povprečno opazovalno obdobje je bilo 49 mesecev.

#### *Bolniki z RA*

Pri treh izmed štirih bolnikov se difuzijska kapaciteta ni spremenila v povprečnem času opazovanja 10 mesecev. Pri enem bolniku, opazovanem 35 mesecev pa je upadala povprečno 4,8% letno.

#### *Bolniki z MCTD*

Pri vseh bolniki je prišlo do zmanjšanja difuzijske kapacitete v obdobju opazovanja 29 mesecev v povprečju 5% mesečno.

#### *Bolniki z vaskulitisom*

Pri eni bolnici je prišlo do porasta difuzijske kapacitete, pri dveh pa do upada. Pri eni bolnici je bil upad v prvem mesecu pri ponovljeni preiskavi kar 1,9%, kar bi pomenilo letni upad 23%. Pri drugi pa je bil upad v 27. mesecih 6.6% letno.

#### *Zdrave preiskovanke*

V sklopu kontrole aparatov (biološke kontrole) smo analizirali longitudinalen upad difuzijske kapacitete pri štirih uslužbenkah laboratorija za pljučno fiziologijo KOPA Golnik in tudi predviden letni upad po referenčni enačbi, ki je znašal okrog 1% letno.



Tabela 1. Upad difuzijske kapacitete pri zdravih preiskovankah (biološka kontrola) in po enačbi za referenčne vrednosti za ženske (DICO Adj = 2,968536\*((8,18\*višina/100)-(0,049\*starost))-2,74)

	Trajanje opazovanja (Srednja vrednost - meseci)	Upad DICO Adj. ( Srednja vrednost % na mesec in na leto in SE)
<b>Biološke kontrole (n=4)</b>	<b>70</b>	<b>0,07% (0,9% LETNO) SE 0,036%</b>
Referenčna enačba		0,1% (1.28 LETNO%)

Tabela 2. Zbirna tabela upada pljučne funkcije pri bolnikih razporejenih po diagnozah

Diagnoza	Trajanje opazovanja (Srednja vrednost - meseci)	Upad DICO Adj. ( Srednja vrednost % na mesec in na leto in SE)
Sjogrenov sy. (n=9)	45	0,51% (6,12%) SE 1,15%
Sistemska skleroza (n=8)	35	0,98% (11,7%) SE 0,37%
CREST (n=8)	30	0,8% (9,6%) SE 0,35%
Polimiozitis (n=3)	37	0,49% (5,9%) SE 0,6%
SLE (n=5)	49	Ni upada difuzije!
RA (n=1)	35	0,4% (4,8%)
MCTD (n=6)	29	0,42% (5%) SE 0,09%
Vaskulitis (n=2)	14	1.22% (14,6%) SE 0,67%
<b>SKUPNO</b>	<b>34</b>	<b>8,24% LETNO</b>

### Diskusija:

Spremljanje pljučne prizadetosti v okviru sistemske bolezni je pomembno pri načrtovanju zdravljenja in intenzivnosti zdravljenja. Pomanjkljivosti naše analize so v tem da načina zdravljenja v opazovalnem obdobju nismo upoštevali. Ugotovili smo, da večino bolezni, razen redkih izjem določenih bolnikov, pripeljejo do pospešenega upada pljučne funkcije, ki v povprečju znaša 8,24% letno. Ker variabilnost meritve difuzijske kapacitete pljuč pri bolnikih znotraj iste osebe variira tudi do 5% potem je jasno, da opazovalno obdobje oziroma kontrolne preiskave pljuč znotraj pol leta ne uspejo izmeriti oziroma redko najdejo okvaro, ki kaže na naravni potek bolezni. Optimalna kontrola, ki bi nakazovala napredovanje okvare pljuč, bi bila enkrat letno za večino intersticijskih bolezni pljuč povezanih s SBV. V toku naše raziskave smo analizirali samo spremembo difuzijske kapacitete pljuč korigirane na hemoglobin, ne pa tudi meritev mehanike dihanja.

### **Zaključek**

Preiskava pljučne funkcije je del standardne obravnave bolnika s sistemsko boleznijo veziva, neodvisno od izvida slikovnih preiskav. Napredovanje bolezni je načeloma počasno, kontrolne preiskave pljučne funkcije v stabilni fazi priporočamo 1x letno, ob terapevtskih intervencijah pa na pol leta. Akutno poslabšanje pljučne simptomatike v sklopu SBV je pomembno opredeliti tudi s pljučno funkcijo v fazi poslabšanja. Pri akutnem poslabšanju pljučne simptomatike je potrebno pomisliti tudi na alveolitis v sklopu učinka zdravil za zdravljenje SBV.

Literatura:

1. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1229.
2. Lavie F, Rozenberg S, Coutaux A, et al. Bronchiectasis in a patient with CREST syndrome. *Joint Bone Spine* 2002; 69:515.
3. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Rheum* 2007; 57:318.
4. Kane GC, Varga J, Conant EF, et al. Lung involvement in systemic sclerosis (scleroderma): relation to classification based on extent of skin involvement or autoantibody status. *Respir Med* 1996; 90:223.
5. Alton, E, Turner-Warwick, M. Lung involvement in scleroderma. In: *Systemic Sclerosis (Scleroderma)*, Black, CM, Jayson, MIV (Eds), Wiley, Chichester 1988.
6. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362:971.
7. Plotz PH, Dalakas M, Leff RL, et al. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis, and related disorders. *Ann Intern Med* 1989; 111:143.
8. Nakano M, Hasegawa H, Takada T, Ito S, Muramatsu Y, Satoh M, Suzuki E, Gejyo. Pulmonary diffusion capacity in patients with systemic lupus erythematosus. *Respirology*. 2002;7(1):45.

# HISTOPATOLOŠKE SPREMEMBE PRIZADETOSTI PLJUČ PRI SISTEMSKIH BOLEZNIH VEZIVA

Izidor Kern

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

Sistemske bolezni veziva (SBV) so skupina dobro opredeljenih sistemskih avtoimunih obolenj, ki pogosto prizadenejo pljuča kot bogato ožiljen organ z veliko vezivnega tkiva. Med nje uvrščamo sistemski lupus eritematosus (SLE), Sjogrenov sindrom (SSy), sistemsko sklerozo (SS), revmatoidni artritis (RA), polimiozitis/dermatomiozitis (PM/DM) in različne sindrome prekrivanja, vključno z mešano vezivnotkivno boleznijo. Običajno je za posamezno SBV značilna tipična oblika prizadetosti, vendar dejansko velja, da je kakršnakoli oblika prizadetosti lahko prisotna pri katerikoli od SBV in da je lahko hkrati izražena kombinirana oblika prizadetosti. Prizadetost pljuč je lahko prva manifestacija ene od SBV, običajno se razvije v prvih letih po prepoznanju SBV, včasih pa tudi kasneje v poteku bolezni.

## Vrste prizadetosti pljuč pri SBV

Ob pojavu prizadetosti pljuč pri bolniku z znano SBV obstaja možnost, da gre za okužbo, z zdravili povzročeno pljučno prizadetost, neposredne in posredne zaplete SBV ali s SBV nepovezano pljučno bolezen.

Okužbe s prizadetostjo pljuč so pri bolnikih s SBV pogoste. Gre za bolnike, ki so zaradi osnovne bolezni (spremenjena imunost, disfunkcija požiralnika, oslabele skeletne mišice, prizadetost dihalnih poti) in zdravljenja imunskokompromitirani. Za morfološko opredelitev okužb sta zelo primerna vzorca bronhoalveolarni izpirek (BAL) in bronhoskopska pljučna biopsija (TBB). Zaradi pravočasne in pravilne laboratorijske obdelave vzorcev je nujno posredovati klinične informacije o osnovni bolezni, zdravljenju in sumu na okužbo.

Bolniki s SBV so zdravljeni z različnimi imunomodulatornimi in specifičnimi zdravili (steroidi, nesteroidni antirevmatiki, metotreksat, ciklofosamid, azatioprin, D-penicilamin, soli zlata, antagonisti TNF $\alpha$ ,...), pogosto tudi v kombinaciji. Za večino od njih so bolj ali manj znani stranski učinki, med katere uvrščamo tudi z zdravilom povzročeno pljučno prizadetost. Ta se lahko pojavi kmalu po uvedbi zdravljenja, lahko pa tudi kasneje. Mehanizmi so različni, od neposredne toksičnosti do preobčutljivostnih reakcij. Za natančno morfološko opredelitev pljučne prizadetosti BAL in TBB nista dovolj, zato je potrebna kirurška pljučna biopsija. Histopatološke spremembe so večinoma nespecifične in lahko posnemajo vzorce sprememb prizadetosti pljuč zaradi osnovne bolezni. Za opredelitev s posledično spremembo zdravljenja je potrebna multidisciplinarna obravnava konkretnega primera, v katero se vključujejo revmatolog, pnevmolog, radiolog in patolog. Za prizadetost pljuč povzročeno z metotreksatom je značilna vnetocelična intersticijska infiltracija, ki jo spremlja granulomska reakcija, ali akutna difuzna alveolarna okvara z znaki organizacije. Pri ciklofosmidu lahko opazujemo počasen razvoj intersticijske fibroze, kar zelo težko diferenciramo od fibrotičnih sprememb pljučnega parenhima v sklopu osnovne SBV. Od doze odvisna je prizadetost pljuč zaradi azatioprina, ki je v spektru od akutne difuzne alveolarne okvare do pljučne fibroze. Za nekatera novejša, biološka zdravila so poročila o preobčutljivostnih reakcijah z intersticijsko prizadetostjo.

Neposredna prizadetost pljuč pri SBV vključuje različne oblike in njihove kombinacije. Kombinirana pljučna prizadetost je ena od ključnih lastnosti prizadetosti pljuč pri SBV. Prizadete so lahko vse anatomske strukture (plevra, pljučne žile, dihalne poti, parenhim, prsna stena). Za posamezne SBV so nekatere oblike pogostejše. Za morfološko diagnostiko prihajajo v poštev zelo različni vzorci: pri prizadetosti plevre plevralni izliv in biopsija plevre, pri prizadetosti dihalnih poti bronhialna biopsija, pri prizadetosti bronhiolov in pljučnega

parenhima BAL, TBB in kirurška pljučna biopsija. Ob sumu na SLE lahko opravimo imunofluorescenčno preiskavo svežega in kasneje zmrznjenega tkivnega vzorca, v katerem skušamo dokazati značilno odlago specifičnih imunskih reaktantov (npr. depoziti C1q).

	RA	SLE	SS	SSy	PM/DM
<b>Dihalne poti</b>					
bronhi, bronhiektazije	+			+	
bronhioli	+	+			
<b>Prepona in prsna stena</b>					
<b>Plevra</b>	+	+			
<b>Pljučne žile</b>					
Vaskulitis, alveolarna krvavitev		+			
Vaskulopatija	+	+	+		
Trombembolija		+			
<b>Parenhim</b>					
Nodusi	+				
Eozinofilna pljučnica (EP)	+				
Amiloidoza	+				
Običajna intersticijska pljučnica (UIP)	+	+			
Nespecifična intersticijska pljučnica (NSIP)		+	+		+
Organizirajoča pljučnica (OP)	+	+			+
Limfocitna intersticijska pljučnica (LIP)				+	
Deskvamacijska intersticijska pljučnica (DIP)					
Difuzna alveolarna okvara (DAO)		+			+
Aspiracijska pljučnica			+		+
<b>Malignom</b>			+	+	

Posredna prizadetost pljuč pri SBV je lahko prisotna in se izraža na različne načine. Gre za posledico prizadetosti izvenpljučnih organov, ki vplivajo na funkcijo dihal (npr. hipoventilacija zaradi oslabeleli skeletne miškulature, kardiogeni pljučni edem zaradi srčne prizadetosti, trombotično obolenje zaradi antikardiolipinskih protiteles,...). Arhitektura pljučnega parenhima je primarno ohranjena. Morfološka diagnostika v takšnih primerih ni indicirana.

Bolniki s SBV, ki so ustrezno zdravljeni in spremljani, danes živijo bolj kakovostno in dlje. Med njimi so kadilci, izpostavljeni so tudi drugim škodljivostim na delovnem mestu in v domačem okolju, kar pomeni, da lahko zbolijo z boleznimi pljuč, ki niso povezane s SBV. Pljučnica domačega okolja, KOPB in pljučni rak so samo nekatere med njimi, ki jih je potrebno upoštevati v diferencialno diagnostičnem razmišljanju prizadetosti pljuč pri bolniku z znano SBV.

### Za posamezne SBV značilne oblike prizadetosti pljuč

#### Revmatoidni artritis

Pri RA je najširši spekter možnih oblik prizadetosti pljuč («revmatska» pljuča), ki je pogosto kombiniran s stranskimi učinki zdravljenja. Enostranski plevritis in plevralni izliv sta precej značilna in pogosta oblika prizadetosti pljuč v sklopu RA, predvsem pri moških. Za diagnostično potrditev je dovolj citološki pregled vzorca plevralnega izliva, v katerem najdemo na nekrotičnem ozadju vnetnice in podolgovate celice, ragocite, ki so histiociti iz subplevralno ležečega revmatoidnega nodusa. V bioptičnem vzorcu plevre je izražena fibrinska eksudacija z intenzivno vnetno infiltracijo, linearnim granulomatoznim procesom in oblikovanjem limfatičnih foliklov v submezotelnem vezivu. Pri intersticijski prizadetosti pljuč srečamo katerikoli vzorec (EP, UIP, NSIP, OP, DAO, DIP), največkrat v kombinaciji (npr. UIP+OP) in s povdarjeno vnetno infiltracijo. Pri RA so pogosto prizadete dihalne poti (bronhiektazije, folikularni in konstriktivni bronhiolitis). Ena četrtnina bolnikov ima v poteku bolezni revmatoidne noduse, največkrat v podkožju, lahko tudi v pljučih. Revmatoidni nodusi so vrsta granulomske vnetne reakcije. V pljučih so lokalizirani subplevralno in imajo centralno

fibrinoidno nekrozo obkroženo s palisadno urejenimi histiociti in vnetnicami. Pogostejši so v zgornjih režnjih in dosežejo velikost do več cm v premeru. Glede na aktivnost bolezni se lahko povečujejo ali zmanjšujejo, tudi kavitirajo. Diferencialno diagnostično je pomembno izključiti mikrobiološko in neoplastično etiologijo. Zaradi dolgotrajnega vnetja se pri bolnikih razvije amiloidoza, ki zajame tudi pljučne strukture. Pri bolnikih z RA je možna prizadetost žil (vaskulitis z alveolarno krvavitvijo, vaskulopatija) in višje tveganje za vznik pljučnega raka v primeru pljučne fibroze. Pljučna prizadetost pri RA je v 10-20% vzrok smrti.

#### Sistemski lupus eritematozus

Med vsemi SBV so plevropulmonalni zapleti najpogostejši pri SLE (<90% bolnikov). Najbolj izstopajo oportunistične okužbe, zaradi katerih bolniki s SLE tudi umirajo. Med neposrednimi oblikami prizadetosti je pogost obojestranski plevritis. V vzorcu plevralnega izliva, ki je eksudat s povišanim deležem nevtrofilcev in limfocitov, najdemo LE celice. V bioptičnem vzorcu plevre je prisotna nespecifična vnetnocelična infiltracija z oblikovanjem limfatičnih foliklov in fibroza. Prizadetost pljučnega parenhima je lahko akutna, življenjsko ogrožujoče stanje z znaki DAO (akutni lupusni pnevmonitis) ali difuzna alveolarna krvavitev, ki jo spremlja prizadetost kapilar (difuzni kapilaritis). Kronične oblike pljučne prizadetosti potekajo z vzorci NSIP ali UIP. Žilna prizadetost vključuje vse oblike: vaskulitis, vaskulopatijo in trombotične spremembe. Dihalne poti kažejo znake folikularnega ali konstriktivnega bronhiolitisa. V primerih prizadetosti plevre, akutne parenhimske prizadetosti in vaskulitisa je nujno ustrezno odvzeti vzorce za dokaz odlage imunskih reaktantov.

#### Sistemska skleroza

Najpogostejša oblika pljučne prizadetosti je intersticijska z razvojem fibroze in žilna kot vaskulopatija. Z avtopsijskimi analizami so dokazali fibrotično spremenjena pljuča pri 70% bolnikov s SS, čeprav je delež s klinično pomembno prizadetostjo nižji. Intersticijsko prizadetost običajno po tipu NSIP ali redkeje po tipu UIP pogosto spremlja limfatična hiperplazija. Možnost vznika perifernega pljučnega raka je višja pri bolnikih s pljučno fibrozo. Druge oblike prizadetosti so redkejša in morda bolj posledica zdravljenja. Pljučna vaskulopatija, ki je morfološka sprememba pri pljučni hipertenziji, je pogostejša pri bolnikih s CREST obliko SS. Male pljučne arterije mišičnega tipa imajo zadebeljeno steno zaradi cirkumferentne celične proliferacije v intimi. Zaradi disfunkcije požiralnika srečamo pri bolnikih s SS pogosto aspiracijske pljučnice s sočasno vnetno spremenjenimi dihalnimi potmi.

#### Sjogrenov sindrom

Tri oblike pljučne prizadetosti so razmeroma značilne za SSy: prizadetost dihalnih poti, intersticijske pljučnice in limfoproliferativna obolenja. Xerotraheja je posledica atrofije submukoznih žlez v velikih dihalnih poteh, kjer je izražena intenzivna vnetna infiltracija. Zaradi motenega čiščenja je obrambni mehanizem oslabiljen in posledično so pogostejši bronhitis z razvojem bronhiektazij. Limfoproliferativna obolenja predstavljajo folikularni bronhiolitis, limfocitno intersticijsko pljučnico s cističnimi spremembami in ne Hodgkinov B-celični limfom tipa maltom.

#### Polimiozitis/dermatomiozitis

Pljučna prizadetost je redkejša. V tkivnih vzorcih najdemo znake aspiracijske pljučnice. Od intersticijske prizadetosti je najpogostejša oblika NSIP, ki se lahko kombinira z vzorcem UIP ali OP. Redko opazujemo akutno pljučno prizadetost, ki je lahko prvi znak razvoja PM/DM. Možna je tudi prizadetost pljučnega žilja.

### **Patološka diagnostika prizadetosti pljuč pri SBV**

Za morfološko oceno sprememb v pljučnih vzorcih pri bolnikih s SBV je temeljnega pomena informacija o osnovni bolezni, zdravljenju, radioloških spremembah in klinični sliki. Klinično patološka korelacija je nalažja, najbolj učinkovita in za bolnika najbolj zanesljiva z

multidisciplinarnim pristopom, kar pomeni timsko obravnavo konkretnega bolnika, v katero so vključeni revmatolog, pnevmolog, radiolog in patolog. Morfološka diagnostika ni vedno nujna, še posebej ob nizki predtestni verjetnosti, zato je odločitev o indikaciji za invazivne posege z vzorčenjem smiselno prediskutirati v širšem krogu specialistov. Ni pomembna samo diagnostična vrednost histopatološke opredelitve, marveč tudi izključitvena!

V obravnavi bolnika s prizadetostjo pljuč ob znani SBV ima BAL lahko diagnostično vrednost v primeru okužbe, malignoma, alveolarne krvavitve ali eozinofilne pljučnice. Za opredelitev vrste neposredne prizadetosti pljuč pri SBV je vrednost BALa nizka. Večina intersticijskih oblik prizadetosti se v celičnem profilu BALa odraža z limfocitozo ob prevladovanju CD8 limfocitov T in posledično nižjim razmerjem CD4/CD8.

TBB je zelo primeren vzorec za osnovno histopatološko opredelitev sprememb prizadetosti pljuč pri SBV. Skupaj z BALom je indiciran za potrditev okužbe in malignoma ter razločevanje toksičnih reakcij na zdravila. Lahko ima diagnostično vrednost pri vaskulitusu drobnega žilja, ki ga spremlja alveolarna krvavitev. Od intersticijskih oblik prizadetosti je TBB primerna metoda za potrditev OP. V vzorcu TBB je možno diagnosticirati eozinofilno in aspiracijsko pljučnico.

KPB je metoda izbora v diagnostično najzahtevnejših in atipičnih primerih, kjer zanesljiva opredelitev histopatoloških sprememb vpliva na odločitev o zdravljenju in bolnikovo prognozo. V vzorcu KPB je možno zanesljivo oceniti prizadetost malih dihalnih poti (tip bronhiolitisa), nodularne spremembe v parenhimu, žilno patologijo (vaskulopatija) in intersticijske spremembe (LIP, DIP, NSIP, UIP). Prednost KPB je v hkratni oceni sprememb različnih anatomskih struktur pljuč.

Za opredelitev prizadetosti plevre sta primerna citološki pregled vzorca plevralnega izliva in histološki pregled biopsije plevre.

Nodularne in lokalizirane spremembe v pljučih so dostopne radiološko vodenim igelnim biopsijam, kjer je predvsem pomembna opredelitev do možne infektivne ali neoplastične etiologije.

## **ZAPLETI ZDRAVLJENJA (preobčutljivost in toksične reakcije)**

*Alojzija Hočevar*

UKC Ljubljana Klinični oddelek za Revmatologijo

### **Uvod**

Obnavna bolnikov z vnetno revmatično boleznijo je v zadnjem desetletju izrazito napredovala. Sodobne terapevtske sheme omogočajo boljše obvladovanje bolezni in preprečevanje njihovih dolgoročnih posledic.

Učinkovito in varno zdravljenje obsega pa tudi skrbno spremljanje (vodenje, beleženje) pridruženih bolezni ter možnih neželenih učinkov predpisanih zdravil. Prav z analizo podatkov pridobljenih iz registrov bolnikov z biološkimi zdravili se je v zadnjih letih izpostavila pogostejša pojavnost neinfekcijskih zapletov zaviralcev TNF alfa na pljučih.

V prispevku predstavljamo zaplete na pljučih pri zdravljenju s klasičnimi temeljnimi zdravili in z (v Sloveniji trenutno dostopnimi) biološkimi zdravili.

### **Soli zlata**

Pljučna toksičnost soli zlata je bila prvič opisana leta 1976. Pnevmonitis se kot zaplet zdravljenja pojavlja pri 1% zdravljenih bolnikov in je povezan s prisotnostjo HAL B40, A3, B35 in Dw1 antigenov. V 30% se pojavi v prvih 2. do 6. mesecih zdravljenja oz. po prejemu celokupnem odmerku zlata nad 500 mg. V klinični sliki najpogosteje najdemo dispnejo, kašelj in povišano temperaturo. Eozinofilijo ima do 40 % bolnikov. Sočasno so lahko prisotni še znaki toksičnosti zlata na drugih organih (membranski glomerulonefritis s proteinurijo, jetrna disfunkcija, spremembe po koži). Na rentgenskem posnetku pljuč najdemo difuzne intersticijske infiltrate in konsolidacije, na visokoločljivostnem CT (HRCT) pa najpogosteje vzorec nespecifične intersticijske pljučnice (NSIP) in difuzne alveolarne okvare (DAO). Preiskava pljučne funkcije pokaže restrikcijo. V bronhoalveolarnem izpirku prevladuje limfocitoza z znižanim razmerjem med CD4 in CD8 pozitivnimi limfociti (kar podpira hipotezo celično posredovane preobčutljivostne reakcije). S prekinitvijo auroterapije in zdravljenjem z glukokortikoidi bolniki večinoma okrevajo.

### **Sulfasalazin**

Pljučna toksičnost je redek zaplet zdravljenja s sulfasalazinom (v bazi podatkov je opisanih nekaj več kot 50 primerov). Povprečno trajanje zdravljenja s sulfasalazinom ob razvoju pnevmonitisa je 18 mesecev in povprečni dnevni odmerek 3 g.

Pljučna toksičnost se najpogosteje kaže z dispnejo (80%), hipoksemijo (90%), kašljem (64%) in vročino (70%). Eozinofilijo ima dobra polovica bolnikov. Pri preiskavi pljučne funkcije najdemo bodisi restrikcijo (v 2/3 primerov) bodisi obstrukcijo (1/4 primerov). Na pregledni sliki pljuč vidni infiltrati večinoma predstavljajo eozinofilno pljučnico. Redkejša je kriptogena organizirajoča pljučnica. V bronhoalveolarnem izpirku prevladujejo eozinofilci, redkejši je limfocitni alveolitis. Sulfasalazin je potrebno v primeru pljučne toksičnosti ukiniti. V opisanih primerih je bilo 40 % bolnikov dodatno zdravljenih z glukokortikoidi.

### **Metotreksat**

Glede na rezultate retrospektivnih raziskav se zdi s 3,5% do 7,6% prevalenco medikamentozni pnevmonitis med DMARD najpogostejši prav pri metotrexatu. Nasprotno pa zadnja prospektivna raziskava poroča o bistveno nižji pogostnosti (0,5% zdravljenih). Metotreksatski pnevmonitis je idiosinkratična reakcija in ni povezan s pomanjkanjem folatov. Razvije se lahko kadarkoli, večinoma v prvem letu zdravljenja (v polovici primerov v prvih 6-8 mesecih zdravljenja).

Dejavniki tveganja za razvoj pnevmonitisa so predhodna bolezen pljučnega intersticija (ta je z razmerjem obojev (OR) 10 najpomembnejši dejavnik), starost bolnika (> 60 let), sladkorna bolezen, predhodno zdravljenje s temeljnimi zdravili (»disease modifying antirheumatic drugs«, DMARD), hipoalbuminemija in kajenje.

Najpogostejša je slika akutnega pnevmonitisa. Simptomi in znaki se pogosto razvijejo postopno, povprečno v 14 dneh (razpon od 1 – 65 dni). Prevladujejo dispneja (95%), suh kašelj (85%), vročina (75%), splošna utrujenost, hipoksemija in cianoza. V periferni krvi v do 50% najdemo eozinofilijo. Značilnost pnevmonitisa je tudi limfopenija (<500/mm<sup>3</sup>). Potek pnevmonitisa pri metotrexatu pa je lahko tudi bolj prikrit, kroničen z razvojem intersticijske fibroze.

Pri oceni pljučne funkcije ugotavljamo restrikcijo in motnjo difuzije. Na rtg-gramu pljuč najdemo difuzni bilateralni intersticijski vzorec oz. intersticijske in alveolarne infiltrate. Na HRCT večinoma opisujejo mlečno steklo (v 93%). V bronhoalveolarnem izpirku so predominantne celice limfociti, z zvišanim razmerjem med CD4 in CD8 pozitivnimi celicami. Bronhoalveolarni izpirek je pomemben še za mikrobiološke preiskave (in izključitev okužb, ki posnemajo klinično sliko metotreksatskega pnevmonitisa). Histološko v parenhimu prevladuje mononuklearni infiltrat z drobnimi, slabo formiranimi granulomi, lahko so prisotni tudi eozinofili.

Redkeje opisane manifestacije toksičnosti metotreksata so pospešeno pojavljanje revmatoidnih vozličev, organizirajoča pljučnica, plevritis, plevralni izliv, bronhitis in bronhialna preodzivnost.

V primeru razvoja metotreksatskega pnevmonitisa je metotreksat potrebno ukiniti. Predpišemo še glukokortikoid v visokem odmerku. Umrljivost je še vedno visoka (10-30%), zlasti pa v primeru morebitne ponovne izpostavitve bolnika metotreksatu.

## **Leflunomid**

Hipersenzitivnostni pnevmonitis je redek zaplet zdravljenja z leflunomidom (približno 0,1% zdravljenih). 5 x pogostejši je na Japonskem in v Koreji, kar kaže na genetsko predispozicijo. Večinoma se razvije v prvih 20 tednih zdravljenja (v 80%) in akutno (povprečno trajanje simptomov 3 dni).

Najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj pnevmonitisa je predhodna intersticijska pljučna bolezen (OR 8). Drugi dejavniki tveganja so: začetni obremenitveni (loading) odmerek leflunomida (OR 4), kajenje (OR 3), nizek indeks telesne mase (OR 3), predhodno zdravljenje z metotreksatom.

Na HRCT prevladujejo mlečno steklo, bilateralni retikularni infiltrati in satasta pljuča, histološko pa DAO in UIP vzorec.

Umrljivost bolnikov s pnevmonitisom je visoka (20 do 40%). Napovedniki neugodnega poteka so izrazita hipoksemija, difuzna alveolarna okvara, potreba po mehanski ventilaciji, visoka raven C reaktivnega proteina, hipoalbuminemija, predhodna intersticijska pljučna bolezen pri bolniku z revmatoidnim artritisom.

Pojav izrazite limfopenije je značilnost razvoja pljučne toksičnosti leflunomida in hkrati kazalec neugodnega poteka. Zdravljenje s holestiraminom (namenejeno izplavljanju leflunomida) najverjetneje ne vpliva na izhod pnevmonitisa.

V zadnjih podanih priporočilih je zdravljenje z leflunomidom odsvetovano pri bolnikih s predhodnim pnevmonitisom izzvanim z metotreksatom. Izjemna previdnost je priporočena tudi, kadar leflunomid predpišemo bolniku z že znano intersticijsko pljučno boleznijo.

## **Zaviralci TNF alfa**

Zvečana dovzetnost za bakterijske in oportunistične okužbe (vključno z reaktivacijo latentne tuberkuloze) je znan neželeni učinek zaviralcev TNF alfa. Poleg okužb pa so v zadnjem obdobju vse pogostejša tudi poročila o drugih (neinfekcijskih) učinkih zaviralcev TNF alfa na dihala. Možni so prizadetost pljučnega intersticija (trenutno okrog 160 poročanih primerov), sarkoidoza (4 x pogostejša kot v splošni populaciji, najpogostejše se pojavlja pri etanerceptu;



večinoma je prognoza dobra), vaskulitis in akutne ter kasne preobčutljivostne reakcije (tabela 1)

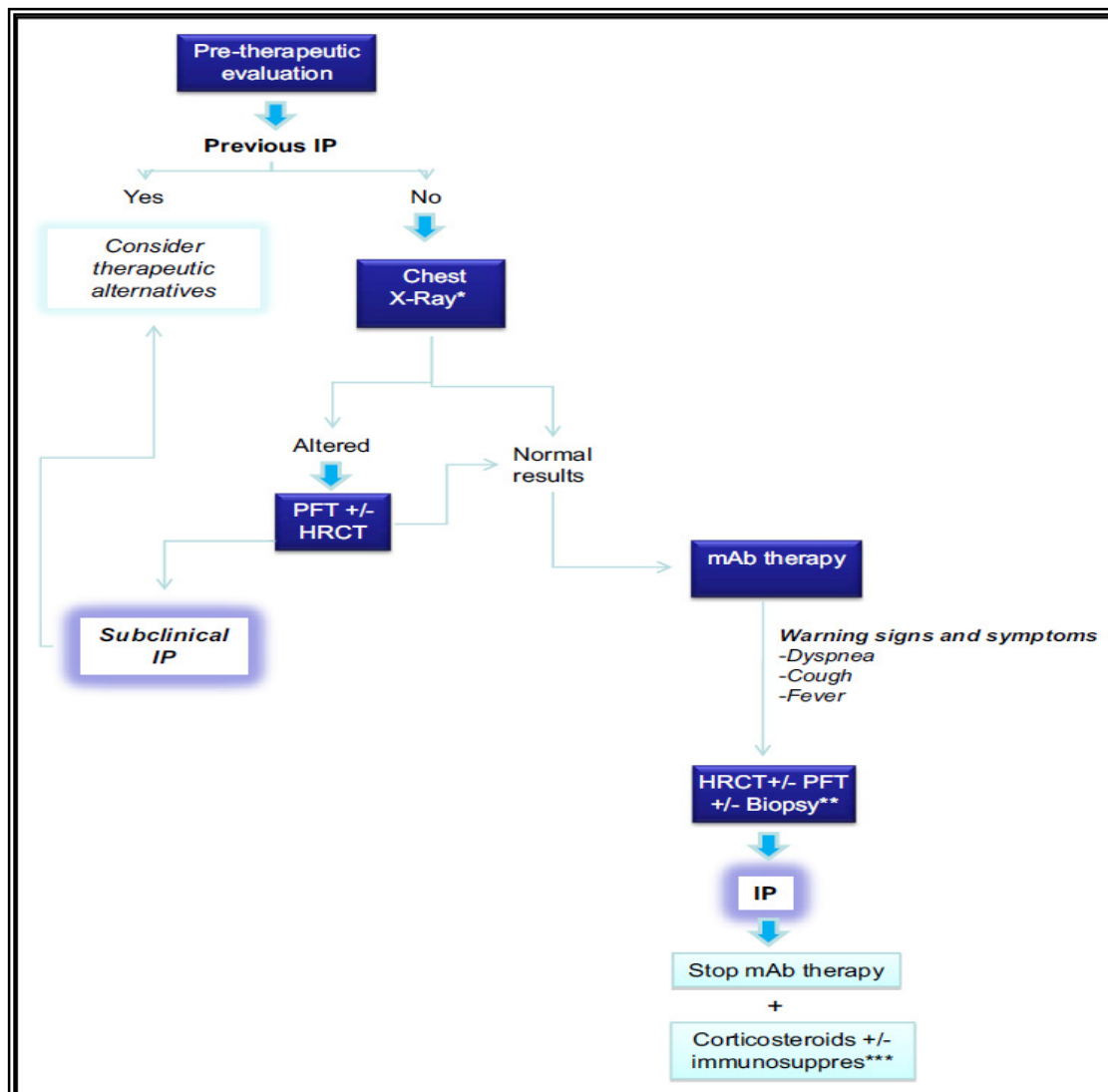
#### **zaviralci TNF $\alpha$ in dihala**

- prizadetost pljučnega intersticija
  - UIP            - NSIP
  - AIP            - COP
- sarkoidoza
- vaskulitis (redko)
  - nekrotizirajoči noduli
  - limfocitni vaskulitis
- akutne in kasne preobčutljivostne reakcije
  - rinitis, sinuzitis
  - bronhospazem
- ARDS

Tabela 1. Neželeni učinki zaviralcev TNF alfa na dihala

Intersticijska pljučna bolezen se kot neželeni učinek zdravljenja z zaviralcem TNF alfa pojavlja v 0,5% (Japonska) do 3% (Velika Britanija). Poročajo tako o hitrem poslabšanju že obstoječe bolezni pljučnega intersticija (v 40% opisanih primerov) kot o novo nastalih spremembah pljučnega parenhima. V polovici primerov se bolezen manifestira v prvih dveh mesecih zdravljenja z dispnejo (83%), vročino (40%), kašljem (35%). S preiskavo pljučne funkcije ugotavljamo restriktivno motnjo ventilacije in difuzijsko motnjo. Na HRCT prevladujeta mlečno steklo in vzorec običajne intersticijske pljučnice. V primerih, ko je bil analiziran bronhoalveolarni izpirek so ugotavljali predvsem limfocitni alveolitis. Histološko pa v opisanih primerih najdemo predvsem vzorec nespecifične intersticijske pljučnice in običajne intersticijske pljučnice. Prognoza bolnikov pri katerih se razvije intersticijska pljučna bolezen ni ugodna. Kljub ukintivi zaviralca TNF alfa in glukokortikoidnemu zdravljenju dosežemo popolni regres le v slabi tretjini primerov. Delni regres je viden v 28%, medtem ko v 40% ni izboljšanja. Umrljivost bolnikov je zaradi progresivne pljučne prizadetosti visoka (33%) in zgodnja (70% jih umre znotraj 5 tednov od uvedbe zaviralca TNF alfa).

Še posebno slaba je prognoza pri bolnikih s predhodno prizadetostjo pljučnega intersticija, kjer je umrljivost kar 65%. Zato je odločitev za predpis zaviralca TNF alfa bolniku s predhodno intersticijsko pljučno boleznijo potrebno izjemno skrbno pretehtati. S strani španske nacionalne skupine za zdravljenje sistemskih avtoimunskih bolezni z biološkimi zdravili je bil tudi predlagan algoritem obravnave bolnikov s sumom na intersticijsko pljučno bolezen pred uvedbo bioloških zdravil (slika1).



Slika 1. Predlagani algoritem obravnave bolnikov s sumom na prizadetsot pljučnega interaticija pred zdravljenjem z biološkimi zdravili

Patogenetski mehanizem (profibrotičnega delovanja zaviralcev TNF alfa) ni znan. Raziskave kažejo, da molekula TNF alfa modulira glavni profibrotični citokin – TGF beta, proliferacijo fibroblastov in aktivnost matriksnih metaloproteinaz. TNF alfa ima antifibrotično delovanje na fibroblaste in zavira sintezo kolagena tip I in tip III. Z vezavo zaviralca TNF $\alpha$  na transmembranski TNF alfa na površini vnetnic (makrofagov in limfocitov T) pride do lize celic, sproščanja proteolitičnih encimov, ki lahko potencirajo profibrotični proces. TNF alfa je tudi induktor apoptoze. Z njegovo nevtralizacijo je upočasnjena apoptoza vnetnic in s tem podaljšano njihovo profibrotično delovanje. Nenazadnje pa zaviralci TNF $\alpha$  v pljučih in sistemske lahko spremenijo profil citokinov v prid protivnetnim, profibrotičnim citokinom (npr. TGF- $\beta$ ), s čimer se pospeši se že obstoječa intersticijska pljučna bolezen.

## Rituximab

Rituximab je himerno monoklonsko protitelo usmerjeno proti CD20 molekulam na površini limfocitov B (pre-B limfociti in zreli B limfociti). Vezava rituximaba na CD20 molekule povzroči, preko aktivacije komplemента in NK celic, lizo in posledično deplecijo B limfocitov. Med nežnimi učinki rituximaba so najpogosteje navedene infuzijske reakcije (pojavljajo se v do 15% aplikacij zdravila). Med respiratornimi simptomi infuzijskih reakcij se pojavljajo kašelj, rinitis, sinuzitis, bronhospazem, dispneja.

O pljučni toksičnost rituximaba je v zadnjih letih vse več poročil. V mednarodni bazi podatkov je opisanih že več kot 120 primerov, večinoma pri bolnikih z maligno krvno boleznijo. Pri bolnikih z vnetno revmatično boleznijo so primeri pnevmonitisa redkejši. Ocenjujejo, da je pojavnost pnevmonitisa zaradi rituximaba pri revmatoidnem artritisu 0,3%. Pnevmonitis se lahko manifestira kot subakutno potekajoča intersticijska pljučna prizadetost (COP v več kot 70%), kasna oblika COP (1-3 m po zadnji infuziji) in ARDS. ARDS je zgodnja reakcija, pojavi se nekaj ur po infuziji rituximaba in je najverjetneje posledica razpada B limfocitov ter tako pogostejša pri bolnikih z limfomom.

Kriptogena organizirajoča pljučnica se najpogosteje manifestira 2 tedna po zadnji infuziji (oziroma po 4. aplikaciji RTX v primeru »sheme zdravljenja za limfom«) z dispnejo (85%), vročino (60%), kašljem (40%), hipoksemijo (50%), eozinofilijo. Na HRCT so vidni difuzni infiltrati in mlečno steklo, v bronhoalveolarnem izpirku najdemo prevlado CD4+ limfocitov. Menijo, da gre najverjetneje za preobčutljivostno reakcijo saj se s ponovitvijo infuzije simptomi ponovijo oz stopnjujejo. S prekinitvijo zdravljenja in glukokortikoidi klinična slika praviloma regredira.

### **Tocilizumab**

Tocilizumab je humanizirano rekombinantno monoklonsko protitelo usmerjeno proti receptorju za interleukin 6 in registrirano za zdravljenje revmatoidnega artritisa. V obdobju kliničnega testiranja zdravila poročil o njegovi pljučni toksičnosti ni bilo. Nedavna analiza treh randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav pa je pokazala, da je pojavnost neinfekcijskih zapletov na pljučih okrog 1% (6 od 589 zdravljenih bolnikov). Opisani so alergični pnevmonitis, hiter progres že obstoječe intersticijske pljučne bolezni in razvoj slednje pri bolnikih z artritismom. Mehanizem pljučne toksičnosti tocilizumaba zaenkrat ni poznan.

### **Zaključek**

Pljučna prizadetost je redek, a možen neželeni učinek tako klasičnih temeljnih zdravil za zdravljenje vnetnih revmatičnih bolezni kot tudi novih, bioloških zdravil. Odločitev o terapiji mora biti bolniku individualna in skrbno pretehtana.

V primeru pojava sprememb na pljučih je za potrditev z zdravilom povzročene okvare pljuč potrebno izključiti druge možne vzroke (prizadetost pljuč v okviru osnovne bolezni, okužbe, ....) in podrobno opredeliti časovno zaporedje izpostavljenosti medikamentu in razvoja sprememb na pljučih. Prognoza z zdravilom povzročene okvare pljuč je v primeru pravočasnega odkritja in ustreznega ukrepanja (ukinitvev zdravila, podporno zdravljenje) večinoma ugodna, neprepoznana pa je lahko za bolnika usodna.

Literatura:

- 1) Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, et al. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000;20(5):1245-59.
- 2) Lock BJ, Eggert M, Cooper AD. Infiltrative lung disease due to noncytotoxic agents. *Clin Chest Med* 2004;25(1): 47-52.
- 3) Parry SD, Barbatzas C, Peel ET, et al.. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J* 2002;19(4):756-64.
- 4) Saravanan V, Kelly A. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43(2): 143-7.
- 5) Keysser G. Methotrexate toxicity. Myths and facts. *Z Rheumatol*, 2011;70(2):108-13.
- 6) Sathi N, Chikura B, Kaushik VV, et al.. How common is methotrexate pneumonitis? A large prospective study investigates. *Clin Rheumatol* 2011 Jun 3. [Epub ahead of print]
- 7) Kim YJ, Song M, Ryu JC, et.al. Inflammation in methotrexate-induced pulmonary toxicity occurs via the p38 MAPK pathway. *Toxicology* 2009;27;256(3):183-90.
- 8) Chikura B, Sathi N, Lane S. Variation of immunological response in methotrexate-induced pneumonitis. *Rheumatology* 2008;47(11):1647-50.
- 9) Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology* 2009;48(9):1065-8.
- 10) Sato T, Inokuma S, Sagawa A, et. al. Factors associated with fatal outcome of leflunomide-induced lung injury in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48(10):1265-8.
- 11) Behrens F, Koehm M, Burkhardt H. Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis - strengths and weaknesses. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(3):282-7.
- 12) Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M; BIOGEAS Study Group. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. *Am J Med* 2011;124(5):386-94.
- 13) Thavarajah K, Wu P, Rhew EJ, et. al. Pulmonary complications of tumor necrosis factor- targeted therapy. *Respir Med* 2009;103(5):661-9.
- 14) Panopoulos ST, Sfrikakis PP. Biological treatments and connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17(5):362-7.
- 15) Zayen A, Rais H, Rifi H, et al. Rituximab-induced interstitial lung disease: case report and literature review. *Pharmacology* 2011;87(5-6):318-20.
- 16) Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol* 2007;82(10):916-9.
- 17) Gifre L, Ruiz-Esquide V, Xaubet A, et al. Lung sarcoidosis induced by TNF antagonists in rheumatoid arthritis: a case presentation and a literature review. *Arch Bronconeumol* 2011;47(4):208-12.
- 18) Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, BIOGEAS Study Group. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmun Rev* 2010;9(3):188-93.
- 19) Antoniu SA. Targeting the TNF-alpha pathway in sarcoidosis. *Expert Opin Ther Targets* 2010;14(1):21-9.
- 20) Lioté H, Lioté F, Séroussi B, et al. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review. *Eur Respir J* 2010;35(3):681-7.
- 21) Soubrier M, Jeannin G, Kemény JL et al.. Organizing pneumonia after rituximab therapy: Two cases. *Joint Bone Spine* 2008;75(3):362-5.
- 22) Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease *American Journal of Hematology* 2007;82 (10): 916–19.
- 23) Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S et al. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases--a systematic literature review. *Rheumatology*, 2011 Oct 22. [Epub ahead of print]
- 24) Ikegawa K, Hanaoka M, Ushiki A. A case of organizing pneumonia induced by tocilizumab. *Intern Med* 2011;50(19):2191-3.
- 25) Furst DE, Keystone EC, Braun J et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis* 2011;70:i2-i36.

# **MEHANIČNA VENTILACIJA PRI BOLNIKU S PLJUČNO PRIZADETOSTJO ZARADI SBV**

Darinka Trinkaus Leiler

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

## **Uvod**

Bolniki s sistemskimi boleznimi veziva (SBV), ki jih sprejmemo v intenzivne enote zaradi mehanične ventilacije, so hudo bolni bodisi zaradi osnovne bolezni ali komplikacij v poteku zdravljenja. SBV poteka fulminantno le pri nekaj procentih bolnikov. Izziv predstavljajo tisti, pri katerih SBV predhodno ni bila znana, opredelitev vzroka poslabšanja kot tudi zdravljenje rezistentnih primerov.

Umrljivost je visoka, okoli 50% (1), najvišja pri difuzni alveolarni krvavitvi, kjer dosega 93%(2).

Na našem intenzivnem oddelku mehanično ventiliramo okoli 100 bolnikov na leto, med njimi 1- 2 bolnika s SBV. Od leta 1998 smo tako zdravili 10 bolnikov z vaskulitisi, 3 z dermatomiozitisom, 3 s Sjögrenovim sindromom, 1 bolnico z revmatoidnim artritisom (RA) in 1bolnico z antifosfolipidnim sindromom. V prispevku bom prikazala serijo bolnikov z difuzno alveolarno hemoragijo (DAH) in povzetek poteka bolezni ostalih bolnikov. V zaključku bom komentirala, kako bi lahko vodenje teh bolnikov izboljšali.

## **Vaskulitisi**

Od leta 1998 smo zdravili 10 bolnikov z vaskulitisi, od teh 9 z ANCA vaskulitisi in enega z Goodpasture sindromom.

## **Difuzna alveolarna hemoragija (DAH)**

Difuzna alveolarna hemoragija je definirana s prisotnostjo novih infiltratov na pljučih (slika 1), ki sugerirajo na krvavitev, hitrim padcem hemoglobina za najmanj 20 g/l brez očitnega izvora krvavitve v drugih organih, z ali brez prisotnosti dispnee, hemoptize, in hemosiderofagov v bronhoalveolarnem lavatu - BAL (3).

9 bolnikov je bilo v težki respiracijski insuficienci zaradi DAH intubiranih.

Bolezen je se lahko kazala predhodno z nespecifičnimi simptomi od nekaj dni do nekaj let. Hemoptiza je bila prisotna pri 8 bolnikih. Prvič se je pojavila od 2 dni pred sprejemom do 3 let. Pri 3 bolnikih (prvi, sedmi in osmi) je bila hemoptiza pripisana pljučnici, pri prvih dveh je regresirala po antibiotični terapiji. Vaskulitis predhodno ni bil znan pri 6 bolnikih, .

3 bolniki (šesti, sedmi in osmi) so bili premeščeni iz drugih bolnišnic, prva dva s sumom na vaskulitis, tretji pa s potrjenim vaskulitisom.. Njihove simptome in izvide imunoloških testov prikazuje tabela 1.

Tabela 1

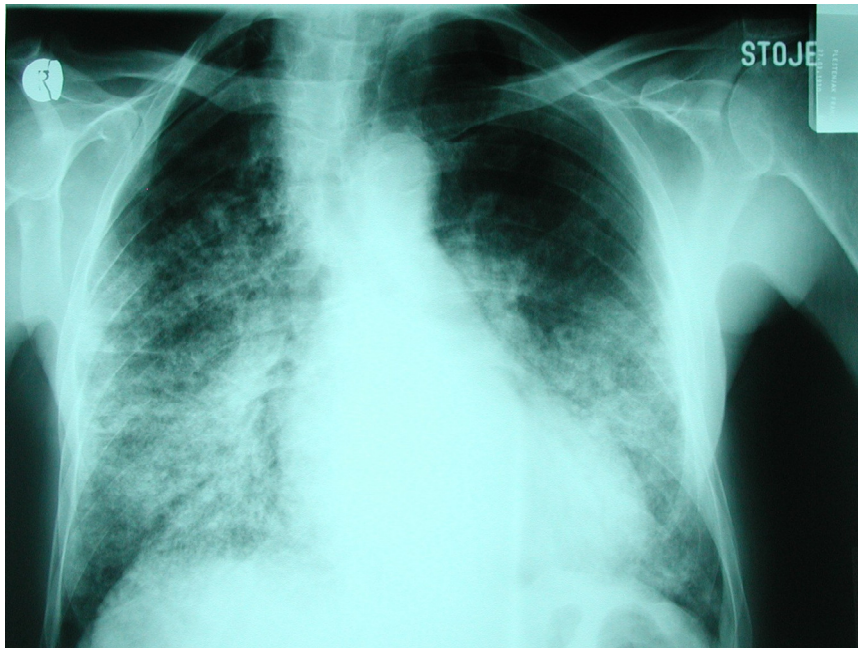
Bolniki z vaskulitisi in DAH: Bolnik: inicialke priimka, spol: m – moški, ž –ženski, starost, leto hospitalizacije, pridružene bolezni, predhodni dolgotrajnejši ali ponavljajoči simptom pred zagonom bolezni, simptomi neposredno pred hospitalizacijo, izvidi imunoloških testov ob sprejemu

Št.	Bolnik	Pridružene bolezni	predhodni simptomi	Simptomi pred hospitalizacijo	Imunološki testi
1	BD, m, 30 let 1998	Brez	Kašelj, hemoptize pred 2 meseci	Mrzlica, kašelj hemoptize 2 dni	Anti GBM 33
2	PF, m, 69 let 1999	Brez	Plevritična bolečina, hemoptize 6 mesecev, 14 dni otekanje nog	Hujše hemoptize, dušenje, oslabelost 2 dni	P-ANCA poz. MPO 187
3	GD, ž, 74 let 2000	AH, KLO	Hemoptize 1 mesec	Hemoptize, vrtoglavica, oslabelost, dušenje nekaj dni	P-ANCA poz. MPO 60
4	RF, ž, 50 let 2002	Psihiatrično obolenje	Brez	Kašelj, plevritična bolečina, kašelj, oslabelost 4 dni	P-ANCA poz. MPO 236
5	GO, ž, 74 let 2003	RA, KLO	Brez	Kašelj, hemoptize, slabo počutje 2 dni	P-ANCA poz. MPO > 320
6	VA, ž, 66 let 2004	Astma, kronični sinusitis	Brez	Zbolela na dan sprejema, mrzlica, TT 38° C, hemoptize	C-ANCA poz. PR3 > 320
7	KZ, m, 71 let 2010		I2007 in 2008 pljučnica s hemoptizami	hemoptize 2 dni, 37,5 ° C, dušenje	P-ANCA poz. MPO 124
8	AJ, m, 21 let 2011		Poln nos, subfebrilen, gnojen krvav sputum, hujšanje, nočno potenje 2 tedna	39 st. C, plevritična bolečina	C-ANCA poz. PR3 107
9	KB, ž, 73 let 2011		Kašelj, plevritična bolečina, dušenje pri naporu, slabo počutje, hujšanje 6 mesecev	Intenziviranje simptomov, hemoptiza zadnje dni	P-ANCA poz. MPO 79 IU/ml

Legenda: AH – arterijska hipertenzija; RA – revmatoidni artritis, KLO – kronično ledvično obolenje

Klinična slika DAH in posledična huda respiracijska insuficienca je bila prisotna pri vseh bolnikih, ko so bili sprejeti na intenzivni oddelek. Pri dveh bolnikih - prvem in deveti bolnici - bolezen po sprejemu v bolnišnico v prvih dneh ni bila prepoznana. Zaradi progressa infiltratov na pljučih in slabšanja respiracijske insuficience sta bila premeščena na intenzivni oddelek 6. oziroma 9. dan.

Slika 1: Rentgenogram 2. bolnika z difuzno alveolarno hemoragijo ob sprejemu



8 bolnikov je bilo bronhoskopiranih zaradi diagnostične obdelave in odvzema kužnin. Pri bronhoskopiji je bila pri večini vidna mezeča krvavitev iz obeh bronhialnih hemisistemov. Bronhoskopska pljučna biopsija (BPB) je bil narejena pri 6 bolnikih, pri 4 je pokazala alveolarno krvavitev, kapilaritis ter siderofage., pri dveh je bil vzorec nereprezentativen. Pri 7. bolniku je BAL pokazal siderozo.

CT je bil opravljen pri zadnjih 3 bolnikih. Pri 7 in 9. je pokazal nespecifične spremembe sicer skladne z vaskulitisom. Po obeh pljučnih krilih so bile vidne zgostitve mlečnega stekla, v katerih je bil viden zračni bronhogram, mestoma pa tudi bolj radioopake spremembe kot konsolidacije.

Pri 8. bolniku je bil prvi CT opravljen v drugi ustanovi ob prvi hospitalizaciji. Pokazal je 5 cm velik tumor v levem srednjem mediastinumu ter še 2 žariščni zgostitvi.

Srednja najnižja vrednost hemoglobina tekom hospitalizacije je bila 69 g/l. Nekateri bolniki so potrebovali transfuzijo koncentriranih eritrocitov iz 5 l krvi. Vsi bolniki so imeli že ob sprejemu aktivni urinski sediment, za 8. nimamo podatkov. Brez ledvične insuficience ob sprejemu so bili 3 bolniki, pri prvem se je razvila v nekaj dneh. Potreba po hemodializi se je pokazala pri 6 bolnikih, 5 jih je bilo zato premeščenih KOIIM ali Intenzivni oddelek Infekcijske klinike, zadnjo bolnico smo dializirali pri nas.

Bolniki so bili glede na stanje intubirani isti dan ali v naslednjih dneh po sprejemu na intenzivni oddelek. Čas mehanične ventilacije se je gibal od 4 dni do 26 dni. 8. bolnik je bil dvakrat intubiran, drugič ob ponovnem zagonu bolezni. Pri ventilaciji smo se v zadnjih letih držali načel protektivne ventilacije z dihalni m volumnom 6 – 8 ml/kg idealne telesne teže, statičnim tlakom pod 30 cm H<sub>2</sub>O in maksimalnim tlakom pod 35 cm H<sub>2</sub>O ter visokim PEEPom do 20 cm H<sub>2</sub>O. Mehanična ventilacija se je zakomplicirala pri 3 bolnikih s večkratnimi reintubacijami zaradi mašitve tubusa z gostim krvavim sekretom iz dihal. Pri 7. bolniku je prišlo do barotravme z obojestranskim pnevmotoraksom. 4 bolniki so bili ekstubirani, med njimi tudi 5. bolnica, ki je kasneje umrla na oddelku.

Še isti dan po sprejemu na intenzivni oddelek smo uvedli zdravljenje s kortikosteroidi v dozi od 60 mg do 1 g metilprednizolona. Dosledno pulzno terapijo 1 g metilprednizolona 3 dni zapored so dobili 3 bolniki: 3., 8. in 9. bolnica. Endoksan je dobilo 5 bolnikov, pri 8. je bil uveden že predhodno. Prvi bolnik Endoksana ni dobil zaradi močno pozitivnega amplifikacijskega testa na tuberkulozo. Bacil tuberkuloze kasneje ni porasel iz nobene kužnine. Pri 3. bolnici smo prepustili aplikacijo Endoksana nefrologom, ki se zanjo v enem

dnevu, kolikor so bolnico zdravili, niso odločili. Umrla je naslednji dan po premestitvi zaradi bilateralne pljučnice s septičnim šokom. Pri 4. bolnici se zdravnik za citostatik ni odločil iz neznanega vzroka. Dodatno terapijo s plazmaferezo naj bi dobivali bolniki, ki so bili premeščeni zaradi dialize v KC, podatke o tem imamo za 1. in 2. bolnika.

8. bolnik je bil premeščen k nam ekstubiran po že uvedeni terapiji z Endoksanom in na kortikosteroidni terapiji. Njegovo stanje se je poslabševalo. Jemali smo kužnine, bil je na širokospektralni antibiotični terapiji. 8. dan je postal visoko febrilen, vnetni parametri so se še povišali, CRP je porasel na 265, PCT na 9,19, v DBKS je bilo 24% paličastih nevtrofilcev in 24% eozinofilcev. Respiracijska insuficienca se je poglobila, potrebna je bila ponovna intubacija. Preko tubusa smo aspirirali kri. Na rentgenogramu smo ugotavljali novonastali bilateralen infiltrat vpljučih. Ob takem fulminantnem poteku je težko opredeliti, ali gre za bakterijsko okužbo ali ponovni zagon bolezni. Zaradi nadaljnega vodenja je bil premeščen nazaj v KOIIM. Uvedli so mu ECMO, poleg klasične imunosupresivne terapije tudi rituximab. Zaradi transplantacije pljuč so ga predstavili na Dunaju, kjer je bil zavrjen.

V času hospitalizacije bodisi pri nas bodisi po premestitvi v Klinični center je od 9 bolnikov umrlo 6. Pri večini bolnikov je bil vzrok smrti huda okužba poleg še aktivne osnovne bolezni. Glej tabelo 2.



Tabela 2: Bolniki z DAH: Hb - najnižja vrednost hemoglobina v času hospitalizacije, LI - ledvična insuficienca ob sprejemu prisotna ali ne, HD - potreba po hemodializi, End. – Endoksan prejel ali ne, MV - dnevi mehanske ventilacije, DH – dnevi hospitalizacije

Št.	Hb g/l	LI	HD	End.	MV dnevi	DH	Izhod zdravljenja
1	67	ne	da	ne	5	11	Umrl zaradi Goodpasture sy
2	45	da	da	da	4 ekstub.*	?	Preživel, KLO, neodvisen od dialize
3	55	da	da	ne	4	5	Umrla zaradi pljučnice, septičnega šoka in DAH
4	41	da	ne	ne	7	8	Umrla zaradi hemoragičnega šoka ob retroperitonealni krvavitvi, DAH
5	64	da	da	da	9 ekstub.	20 dni	Umrla zaradi pljučnice, gangrene tankega črevesa, DAH
6	80	da	da	da	26 ekstub.	> 111 dni	Preživela, KLO, neodvisna od dialize
7	105	ne	ne	da	20 ekstub.	53	Odpuščen neprizadet,
8	81	ne	ne	da	8 ekstub. + 30 + ECMO	50	Umrl zaradi Wegenerjeve granulomatoze
9	82	da	da	da	20	30	Umrla zaradi sepse in DAH

Legenda: \* ekstub. – ekstubiran, \*\* KLO - kronično ledvično obolenje

### Eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (Churg-Straussin sindrom)

54. letnemu bolniku so leta 1999 ugotovili Churg-Straussin sindrom. Bolezen se je manifestirala z astmo in periferno eozinofilijo poleg ostalega. V naslednjih letih je prišlo nekajkrat do relapsa bolezni, ki se je kazal s poslabšanjem dispnee. Po zvišanju kortikosteroidov se je stanje vedno izboljšalo. Pred 2 meseci je prebolel NSTEMI sprednje stene. Od takrat je bil v respiracijski insuficienci, ki so jo pripisali srčnemu popuščanju. Uvedeno je bilo trajno zdravljenje s kisikom na domu. 3 tedne pred zadnjim sprejemom se je pojavilo slabo počutje, izgubil je apetit, zadnje dni je imel drisko.

Laboratorijski izvidi ob sprejemu: CRP 108,5, L 13,9, Eri 4,23, Hb 127, Ht 0,382, tromb. 324, DBKS: eozin. 47%, segm. nevtr. 37%, pal. nevtr. 1%, limf. 9%, mon. 6%. troponin T 0,374.

Na osnovi klinične slike in eozinofilije smo posumili na zagon vaskulitisa s prizadetostjo srca in gastrointestinalnega trakta. Uvedli smo mu metilprednisolon 1g in Endoksanom. Isti dan zvečer se je pojavila huda bolečina v trebuhu. Naslednji dan je postal šokiran, trebuh je bil trd, brez slišne peristaltike. Bil je intubiran. Z rentgenom smo ugotovili paralitični ileus, z UZ tudi prosto tekočino v trebušni votlini. 5. dan je umrl zaradi septičnega šoka. Obdukcija je pokazala nekrozantni enterokolitis, akutni peritonitis, pankreatitis, akutni infarkt sprednje stene, hudo aterosklerozo venčnih arterij, dilatacijo srca in pljučni edem. Histopatološki obdukcijski izvid je poleg potrditve makroskopskih diagnoz potrdil sistemski vaskulitis žil srednjega premera s prizadetostjo črevesja, trebušne slinavke, miokarda, ledvic, nadledničnih žlez, ščitnice, vranice ter difuzno alveolarno okvaro pljuč.

## Antifosfolipidni sindrom

39. letna bolnica z znanim primarnim antifosfolipidnim sindromom na terapiji z Marevanom je bila sprejeta spomladi 2006 zaradi oteženega dihanja. Na rentgenogramu prsnih organov so bili prisotni obojestranski infiltrati. Imela je normocitno anemijo s Hb 79 in trombocitopenijo 5, INR je bil 2,34. Dobila je pulzno terapijo s kortikosteroidi, nato metilprednisolon v dozi 1,5 mg/kg TT na dan. Zaradi težke klinične slike je 4. dan prejela Endoksan 500 mg. 5. dan je bila potrebna intubacija in ventilacija z visokimi inspiratornimi koncentracijami kisika in visokim PEEP. Zaradi anemije in trombocitopenije je dobila številne transfuzije koncentriranih eritrocitov in trombocitov. Trombocitopenija se je začela popravljati, ko smo uvedli terapijo z imunoglobulini, ki jih je prejela 4 dni. Po 14 dneh je bila ekstubirana. Po 28 dneh je bila odpuščena iz bolnišnice brez večjih težav, z normalnim številom trombocitov. Sistemska bolezen veziva ni bila potrjena, pozitivna so bila IgG protitelesa proti kardiolipinu in  $\beta$ 2-glikoproteinu.

## Sjögrenov sindrom:

56. letni bolnik JJ z znanim Sjögrenovim sindromom je bil oktobra 2003 premeščen iz druge bolnišnice zaradi neopredeljenih infiltratov po pljučih v hudi respiracijski insuficienci. Zdravljen je bil zaradi nekrozantnega fasciitisa levega stegna, povzročenega z MSSA. Na dan premestitve je bila opravljena bronhoskopija z BAL, BPB in zaščitenim odvzemom kužnin, ki je pokazala mešanocelični alveolitis, intersticijsko fibroplazijo ter odsotnost mikrobne okužbe pljuč. Ob antibiotičnem kritju je bila uvedeno zdravljenje s kortikosteroidi. Zaradi nekrozantnega fasciitisa ni prejel Endoksana. 5. dan je bila potrebna intubacija, 6 dni je bil mehanično ventiliran. Kontrolni CT je pokazal fibrozne in cistične spremembe v pljučih. Po 40 dneh je bil premeščen nazaj v področno bolnišnico na 4 l kisika.

67. letna bolnica ŠI z znanim Sjögrenovim sindromom in spremljajočim miozitisom je bila sprejeta v začetku aprila 2008 zaradi dušenja, pokašljevanja in hitre utrudljivosti. Zmogla je le še hojo po stanovanju. Bolezen so ji ugotovili marca 2007. V začetku je bila zdravljena z Medrolom 32 mg, ki so ji ga znižali na 4 mg dnevno. Na zadnji kontroli v revmatološki ambulanti januarja 2008 je bilo stanje stabilno. Ob sprejemu je bila na rentgenogramu prsnih organov vidna visoka prepona brez večjih sprememb v pljučih. Laboratorijski izvidi: CK 4,53 (norm. do 2,41), aldolaza 213 (norm. do 126) CRP 11,5. Jo-1 protitelesa negativna. V plinski analizi je bila prisotna hiperkapnija s pH 7,36, pCO<sub>2</sub> 7,02, stand./dejan. HCO<sub>3</sub> 27,2/29,5, pO<sub>2</sub> 5,45, sat. 0,71. Alveolo-arterijski gradient ni bili izračunan. Spirometrija je pokazala hudo restriktivno motnjo ventilacije z VC 900 ml (32%), FEV<sub>1</sub> 890 ml (41%), TI 99%, meritve difuzijske kapacitete ni zmogla. Z UZ je bila prepona minimalno gibljiva 1 do 2 cm. Histološki izvid biopsije mišice je pokazal blag limfocitni miozitis z minimalno atrofijo mišičnih vlaken. Hiperkapnija se je poglobljala, 6. dan je bila intubirana in mehanično ventilirana. Dobila je pulzno terapijo z metilprednisolonom 500 mg/dan 5 dni zapored, nato 96 mg v padajočih dozah do oktobra istega leta, ko je bila kortikosteroidna terapija ukinjena. Maja 2008 je bila traheotomirana. Odvajanje od ventilatorja ni bilo možno, gospa je odvisna od kronične mehanične ventilacije.

47. letna VM z znanim Sjögrenovim sindromom in primarno biliarno cirozo je bila napotena v začetku julija letos zaradi desnostranske pljučnice in respiracijske insuficience. Zbolela je pred 14 dnevi, kljub Amoksiklavu in Fromilidu se je stanje slabšalo. Ob sprejemu je bila prizadeta, dispnoična, sat. Hb na 2 l O<sub>2</sub> 89%. Izvidi ob sprejemu: CRP 208, PCT 0,1, levkociti 17,4, Hb 130. Na rtg p/c je bilo vidno zasenčeno celotno desno pljučno in zastrt desni FC sinus.

CT je pokazal celotno desno pljučno krilo konsolidirano z zračnim bronhogramom, Viden je srednje velik plevralni izliv desno, minimalen levo. Manjše infiltrativne zgojitve oziroma

območja mlečnega stekla so bile vidne v levem spodnjem pljučnem režnju. Plevralni izliv je bil nevtrofilni eksudat. Bronhoskopski izvid je bil normalen. V citološki sliki BPB so bile vidne vnetnice s prevladujočimi nevtrofilci. Histološki izvid BPB desnega spodnjega pljučnega režnja je pokazal vnetnocelično intersticijsko infiltracijo. Serološke preiskave: ENA : Ro 1, anti-CCP 34 E/ml.

Infiltrat se je razširil na obe pljučni krili. 5. dan smo jo intubirali.

V začetku je bila potrebna visoka minutna ventilacija 15 do 20l, FiO<sub>2</sub> 100%, PEEP 20 cm H<sub>2</sub>O. Meje protektivne ventilacije smo nekoliko prekoračili: statični tlak je bil do 40 cm H<sub>2</sub>O, maksimalni tlak se je gibal do 48. Prišlo je do barotravme z obojestranskim pnevmotoraksom, ki je bil dreniran (slika 2). Dvakrat je bila zaradi mašitve tubusa reintubirana. Mehanična ventilacija je trajala 20 dni, hospitalizirana je bila 73 dni. Fibroizrajoči alveolitis smo zdravili z Medrolom v začetni dozi 60 mg in Endoksanom 1 g. Ob odpustu je gospa samostojno hodila, rentgenogram prsnih organov je bil normalen

Slika 2: Obojestranski pnevmotoraks z vstavljenima drenoma pri bolnici s Sjögrenovim sindromom



### **Dermatomiozitis**

58. letna PM je bila septembra 1999. premeščena iz druge bolnišnice zaradi obojestranske pljučnice in hude respiracijske insuficience na Ohio maski. Zbolela je pred enim mesecem z utrujenostjo, produktivnim kašljem pičlega gnojnega izmečka in dušenjem. Dva tedna pred premestitvijo k nam je postala febrilna. V 14 dneh so ji zamenjali 4 antibiotike. Laboratorijski izvidi ob premestitvi: SR 55, CRP 32, L 9,8, DBKS: segm. nevtr. 77%, limfociti 13%, monociti 8%, eoz. 2%, Hb. 145, CK 0,27 (norm. do 2,17), LDH 5,47, aldolaza 127,7 (norm. 51,7nkat/l). Gospa je bila 2. dan intubirana. Po intubaciji je bila bronhoskopirana. Razen bele sluzi je bil izvid bronhoskopije normalen. Histološki izvid BPB je pokazal intenzivne nespecifične eksudativne in proliferativne vnetne sprembe v pljučnem parenhimu, interalveolarne in intersticijske. Izvid imunohistološke preiskave pljuč je bil neznačilen, brez odlaganja imunskih kompleksov, so pa ti bili vidni v bioptatu mišice. Histološki izvid biopsije mišice je podprl diagnozo miozitisa zaradi perifascikularne atrofije. Serološki izvidi: Hep-2 test: nespecifična plazemska pikčasta imunofluorescenca, ENA poz. Jo-1 protitelo poz. 3. Bolnici smo tretji dan uvedli pulzno terapijo z metilprednisolonom 1g 3 dni zapored, četrti dan je dobila Endoksan 1g. Potek mehanične ventilacije se je zakompliciral s pnevmotoraksom levo, ki je bil uspešno saniran. Stanje se je po uvedeni terapiji popravljalo, ekstubirali smo jo po 15. dneh.

19. dan je postala febrilna. Po odstranitvi centralnega venskega kanala in uvedbi empirične terapije z ceftazidimom in netilmicinom je postala afebrilna. Ugotovili smo katetrsko sepso z MRSA, ki je bil občutljiv na Primotren, netilmicin in vankomicin. Nadaljevali smo antibiotično terapijo s Primotrenom in netilmicinom. Po enem mesecu hospitalizacije smo jo premestili na Klinični oddelek za revmatologijo, odkoder so jo odpustili domov.

Decembra istega leta je prišlo do ponovne bakteriemije z MRSA, 14 dni je bila zdravljena z vankomiciniom. Februarja 2000 je prišlo do tretje bakteriemije z MRSA. Zaradi postintubacijske stenoze traheje je bila premeščena na Klinični odd. za torakalno kirurgijo, kjer je umrla.

75. letni PF z znanim dermatomiozitisom je bil premeščen januarja 2003 z Kliničnega oddelka za revmatologijo zaradi suma na invazivno pljučno aspergilozo. Osnovno bolezen so mu ugotovili l.1998, zdravljen je bil Medrolom in Metorexatom. Sprejet je bil zaradi oslabelosti in kašlja. V laboratorijskih izvidih CRP 11, PCT 0,125. Rtg p/c je pokazal infiltrat desno. Na HRCT so bili vidni okroglikasti infiltrati obojestransko. V 2 sputumih je porasel *Aspergillus spec.* Ob premestitvi je bil v lažji respiracijski insuficienci na 2 l O<sub>2</sub>, prejemal je Medrol 64 mg. Bronhoskopski izvid je bil normalen. Iz bronhoalveolarnega izpirka in bioptata pljuč je porasel *Aspergillus fumigatus*. Histološki izvid bioptata pljuč je pokazal invazivno pljučno aspergilozo. Uvedena je bila terapija z Amfotericinom B. Respiracijska insuficienca se je poglobljala. 7. dan je bil intubiran. Umril je čez en teden v šoku. Obdukcija je potrdila glivične abscese v pljučih, možganih, ledvicah in miokardu.

66. letna bolnica z znanim Jo-1 pozitivnim polimiozitisom je bila premeščena k nam l. 1998 zaradi hude respiracijske insuficience ob intersticijski prizadetosti pljuč. Prejemala je Medrol v odmerku 32 mg/6 ur in Endoksan. Že na dan premestitve je bila intubirana. Zaradi levkocitoze s pomikom v levo je bila zdravljena s trotirno antibiotično terapijo. BAL je pokazal povišano število nevtrofilcev na 20%, histološki izvid BPB pa fibrozirajoči intersticijski proces. Gospa je bila ekstubirana. 9. dan. Čez mesec dni smo jo premestili nazaj na Klinični oddelk za revmatologijo izboljšano, na 1 l kisika. Njeno stanje se je dobro popravilo, doma je lahko opravljala vsa gospodinjska dela.

Ponovno je zbolela januarja 2002 z dušenjem, suhim kašljem in subfebrilno temperaturo. Bila je na Medrolu 2 mg. Zdravnica ji je predpisala Fromilid, po katerem se stanje ni izboljšalo. Z BALom smo potrdili nevtrofilni alveolitis, histološki izvid BPB je pokazal pretežno intersticijski, fibrozirajoči vnetni proces. Zdravljena je bila z antibiotiki, kortikosteroidi in Endoksanom. Zaradi hude respiracijske insuficience je bila ponovno intubirana. Mehanična ventilacija se je zakomplicirala z obojestranskim pnevmotoraksom, ki je bil dreniran. 14 dni po intubaciji je umrla zaradi gram negativne seapse.

## **Revmatoidni artritis**

51. letna bolnica RM je bila sprejeta februarja letos zaradi bilateralnih infiltratov po pljučih. Zbolela je mesec in pol pred sprejemom z otekanjem sprva v desno roko in prste, nato tudi v levo roko. Čez pol meseca ji je oteklo levo koleno, ki jo je bolelo. Pred 3 tedni se je pojavilo dušenje pri naporu, suh kašelj, plevritična bolečina za prsnico in subfebrilna temperatura. Predpisali so ji Hiconcil, po katerem ni bilo izboljšanja, nato še Amoksiklav ter Sumamed brez učinka. Laboratorijski izvidi ob sprejemu: CRP 77, L 16,8, DBKS: segm. neutr. 84%, limf. 6%, mon. 5%, eoz. 5%. Hb 129. HRCT je pokazal intersticijsko prizadetost pljuč po tipu NSIP. Pri bronhoskopiji je bil viden akutni bronhitis, v BALu je bil prisoten mešanocelični alveolitis. Histološki izvid BPB je pokazal organizirajočo pljučnico. Imunološke preiskave: ANA 1:80 (grudasta), ENA negativna, revmatoidni faktor 232 IU/ml. Gospa je bila teden dni po sprejemu poslana na konziliarni pregled k revmatologu, ki je bil mnenja, da gre za sistemsko vezivnotkivno bolezen s prizadetostjo pljuč. Svetoval je čimprejšnjo uvedbo glukokortikoidnega zdravljenja., Medrol je bil uveden še isti dan v dozi 64 mg. Dodatne imunoserološke preiskave: anti-CCP 2029 E/ml. Naslednji dan se je začela respiracijska insuficienca poslabševati. Na UZ srca je bila vidna trikuspidalna insuficienca 2.-3. stopnje z ocenjenim sistolnim tlakom v desnem prekatu 76 mm Hg + CVP. AngioCT je pljučno embolijo izključil, pokazal pa je izrazit progres osnovne bolezni. Zaradi poslabšanja stanja je bila gospa premeščena na intenzivni oddelk. Uvedena je bila pulzna terapija z Medrolom 1 g 3 dni in Endoksan v dozi 1 g ob širokspektralnem antibiotiku. Potrebna je bila intubacija in mehanična ventilacija 14 dni. Nadaljni potek je bil brez večjih posebnosti, odpuščena je bila po 40. dneh.

## Zaključek

Umrljivost bolnikov s sistemskimi boleznimi veziva, ki potrebujejo zdravljenje v intenzivni enoti, je visoka. Od 18 prikazanih bolnikov jih je umrlo 10. Če bi bolnike odkrili v poteku bolezni prej, ko bolezen še ne preide v fulminanten potek, in jih začeli takrat zdraviti, bi umrljivost znižali.

Pri bolnikih s hemoptizami lahko pomislimo poleg pljučnice in endobronhialne patologije tudi na vaskulitis, še zlasti, če se hemoptize ponavljajo. Pljučnica mora izpolnjevati diagnostične kriterije kot gnojen izmeček, povišano telesno temperaturo, laboratorijske znake bakterijske okužbe ob infiltratu na rentgenogramu prsnih organov (2), da ji lahko pripišemo krvavkast izmeček, ki je običajno pomešan z gnojem. Če ti kriteriji niso izpolnjeni, še zlasti, če se bolezen ne popravi po antibiotični terapiji, lahko v diagnozo pljučnice dvomimo. Lahko nas zavede, da po antibiotični terapiji težave minejo, v osnovi pa gre za drugo bolezen. Pozorni moramo biti na splošne simptome in na prizadetost več organskih sistemov. Pri bolnikih s prizadetostjo pljuč in pri kroničnih ledvičnih bolnikih ne smemo spregledati urinskega izvida s proteinurijo in eritrociturijo, ki lahko nakazuje vaskulitis.

Znane bolnike s sistemskimi boleznimi veziva moramo pazljivo slediti, da nam ne uidejo znaki ponovitve bolezni. Relaps bolezni se lahko pokaže z novo klinično sliko kot je bila običajno ob predhodnih. Če pride pri bolniku s sistemsko boleznijo veziva do prizadetosti pljuč, moramo v prvi vrsti pomisliti na zagon bolezni, še zlasti če domnevna pljučnica ne reagira na antibiotično terapijo.

Ko imamo potrjeno diagnozo zagona sistemske bolezni, se moramo držati protokolov zdravljenja. Ker nismo toliko na tekočem z načini zdravljenja, bi bili potrebni takojšnji posveti z revmatologi in nefrologi. Pri difuzni alveolarni hemoragiji, ki ima največjo smrtnost, je priporočljivo slediti naslednjemu protokolu zdravljenja, glej tabelo 3 (3):

Tabela 3: Protokol zdravljenja za difuzno alveolarno hemoragijo

1. dan	Antibiotiki, ki krijejo gram negativne bakterije
1. dan in naslednje	1 g metilprednisolona najmanj 3 dni oziroma dokler bolnik krvavi
1. dan	Ciklofosamid 500mg/m <sup>2</sup> znotraj prvih 24 ur, če bolnik nima znakov infekta
3 dan	Rituximab 3. dan, če bolnik še kar naprej krvavi in če je finančno možno

Včasih smo v dvomu ali gre za zagon bolezni ali hudo okužbo. Tudi pri naših primerih je potekala okužba istočasno z difuzno alveolarno krvavitvijo. Okužbo so ugotovili pri 57% bolnikov z DAH ob sprejemu, zato je imunosupresivno zdravljenje priporočljivo kriti z antibiotično terapijo (4).

Ko zdravljenje s kortikosteroidi pri bolnikih z dermatomiozitisom odpove, je potrebno poskusiti z drugo imunosupresivno terapijo (5,6).

Bolniki so med zdravljenjem nagnjeni k raznim komplikacijam, zato jih je treba pazljivo monitorizirati in opredeliti poslabšanja, ki so dostopna zdravljenju: zamašitev tubusa, barotravmo, krvavitve, katetrške sepse in druge okužbe. Venske kanale je potrebno menjati oziroma jih odstraniti čim niso več potrebni.

Literatura:

1. Semple D, Keogh J, Forni L, Venn R: Clinical review: Vasculitis on the intensive care unit – part.2: treatment and prognosis. *Critical Care* 2005;9:193-197
2. Lee J, Yim JJ, Yang SC, Yoo CG, Kim YW, Han SK, et al. Outcome of patients with connective tissue disease requiring intensive care for respiratory failure. *Rheumatol Int.* 2011 Sep 27. DOI 10.1007/s00296-011-2158-6. Epub ahead of print.
3. Martinez-Martinez MU, Abud-Mendoza C. Predictors of mortality in diffuse alveolar haemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20: 586-574
4. Rojas-Serano J, Pedroza J, Regalado J, et al. High prevalence of infections in patients with systemic lupus erythematosus and pulmonary haemorrhage. *Lupus* 2008;17: 295-299
5. Yaniv Sherer, Daniel Shepshelovich, Tamara Shalev, et al. Outcome of patients having dermatomyositis admitted to the intensive care unit. *Clin Rheumatol* 2007;26:1851-1855
6. Selva-O'Callaghan A, Sanchez-Sitjes L, Munoz-Gall X e tal. Respiratory failure due to muscle weakness in inflammatory myopathies: maintenance therapy with home mechanical ventilation. *Rheumatology* 2000;39:914-916

## PLJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA PRI SISTEMSKI SKLEROZI

*Franc Šifrer*

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

**Povzetek.** Bolniki s sistemsko sklerozo lahko razvijejo pljučno hipertenzijo. Najpogosteje se pojavi kot pozni zaplet pri bolnikih z omejeno kožno obliko in anticentromernimi protitelesi. Ultrazvok je koristna presejalna metoda, za dokončno opredelitev in odločitev o zdravljenju pa je potrebna srčna kateterizacija. Diagnostični postopek kot pri drugih pljučnih hipertenzijah je potreben zaradi izključitve pljučne intersticijske prizadetosti in drugih bolj pogostih vrst pljučne hipertenzije. Prognoza in odgovor na zdravljenje sta pri pljučni hipertenziji ob sistemski sklerози slabši kot pri drugih vrstah pljučne arterijske hipertenzije. Odobreno je zdravljenje s prostaciklini, antagonisti endotelina in inhibitorji fosfodiesteraze tipa 5.

**Abstract.** Patients with systemic sclerosis can develop pulmonary hypertension. It most commonly occurs as a late complication in patients with limited cutaneous disease and anticentromere antibodies. Although echocardiography is a useful screening tool, heart catheterization is required to diagnose pulmonary arterial hypertension before initiating therapy. Careful diagnosis is required to exclude interstitial pathology and other causes of pulmonary hypertension, which are prevalent. Prognosis and therapeutic response are worse than in other pulmonary arterial hypertension categories. Approved therapies include prostacyclins, endothelin antagonists, and phosphodiesterase type 5 inhibitors.

Sistemska skleroza (SS) je sistemska, vnetna, avtoimuna bolezen, ki jo opredeljujejo cirkulirajoča avtoprotitelesa in progresivne, često hude fibrotične spremembe kože, sklepov in notranjih organov, predvsem pljuč, požiralnika in ledvic. Delimo jo v difuzno kožno obliko in omejeno kožno obliko glede na obseg debeljenja kože. Več kot 60% difuznih oblik je SCI-70 pozitivnih (antitopoizomeraza 19). Skoraj 90% omejenih kožnih SS ima antricentromerna protitelesa..

Pljučna zapleta bolezen sta pljučna fibroza in pljučna arterijska hipertenzija (PAH) in sta vodeča vzroka smrti pri SS (tabela 1).

### Tabela 1. Dejavniki tveganja za pojav PAH pri SS

- ✚ omejena oblika SS
- ✚ pozni začetek bolezni
- ✚ začetek bolezni po menopavzi
- ✚ Raynaudov fenomen
- ✚ razjede prstov
- ✚ teleangiektazije
- ✚ znižana difuzijska kapaciteta
- ✚ razmerje vitalna kapaciteta/difuzijska kapaciteta več kot 1,6
- ✚ zvišan natriuretični peptid
- ✚ anti-U3 RNP protitelesa

Pljučna žilna patologija pri PAH pri SS je enaka kot pri idiopatski PAH: pleksiformne lezije, hipertrofija medie, fibroza intime, zadebelitev adventicije in obliteracija malih arterij. Avtoprotitelesa pri SS poškodujejo endotelij in aktivirajo fibroblaste.

Pljučna hipertenzija je pri SS lahko posledica patologije pljučnega žilja (in je torej le v tem primeru pljučna **arterijska** hipertenzija), intersticijske prizadetosti pljuč ali bolezni levega



srca. Pomembno je v diagnostičnem postopku razločiti te skupine zaradi terapevtskih posledic in prognoze. Najslabša je kombinacija PAH in SS s 50% smrtnostjo v prvem letu po diagnozi.

PAH je pogostejša pri SS omejene kožne oblike (prej poimenovane CREST sindrom – kalcinoza, Raynaudov fenomen, ezofagealne motnje, sklerodaktilija in teleangiektazije) in pri bolnikih z anticentromernimi protitelesi. Verjetno naj bodo ti bolniki skrbneje spremljani glede pojava PAH.

PAH se kaže kot utrujenost in oteženo dihanje in je posledica motenega iztisa iz desnega prekata. Klinično napreduvalost bolezni ocenimo s funkcionalno oceno po WHO razredih I do IV. Potrebno je izključiti druge vzroke za pljučno hipertenzijo. Diagnostični nabor preiskav obsega elektrokardiogram, ultrazvok srca in trebuha, ventilacijsko perfuzijsko scintigrafijo pljuč, računalniško tomografijo pljuč, preiskavo pljučne funkcije in študijo dihanja v spanju. Diagnostična je desnostranska srčna kateterizacija z vazodilatatornim testom.

Telesni pregled, elektrokardiogram in rentgenogram so malo občutljivi za ugotovitev zgodnje bolezni. Ultrazvok srca je običajna presejalna metoda. Srednje težko PAH pri simptomatskih bolnikih ugotovimo z 90% senzitivnostjo in 75% specifičnostjo. Uporabnost Dopplerske preiskave pri asimptomatskih bolnikih ni določena. Ker ni dokazov, da zgodnja diagnoza in zdravljenje dolgoročno izboljšata prognozo, verjetno zadošča opraviti ultrazvok srca enkrat letno (tabela 2).

Zdravljenje PAH pri SS poteka po načelih zdravljenja drugih PAH prve klasifikacijske skupine. Uporabljamo prostaglandine, inhibitorje fosfodiesteraze in antagoniste endotelina. Optimalno zdravilo prvega izbora ni določeno, prav tako ne strategija kombiniranja zdravil. Verjetno je koristno antikoagulantno zdravljenje. Zdravila izboljšajo hemodinamiko, zmanjšajo simptome, izboljšajo kakovost življenja in funkcionalni razred. Glede izboljšanja preživetja ni jasnih ugotovitev.

## **Tabela 2. Zaporedje postopkov za ugotovitev PAH pri SS**

1. klinični pregled, letni ultrazvok, letna preiskava pljučne funkcije, proBNP
2. ob nepojasneni dispneji, zmanjšanju difuzijske kapacitete ali povišanju proBNP opraviti UZ srca
3. ob normalnih desnih votlinah in odsotnosti znakov PAH opraviti HRCT pljuč
4. ob hitrosti curka trikuspidalnega regurgitacije nad 3 m/s opraviti srčno kateterizacijo

Literatura:

1. Sweiss NJ. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12(1): 8-18.
2. Vachery JL, Coghlan G. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 162-169.
3. Lau EMT, Manes A, Celermajer DS, Galie N. Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *Eur Heart J* 2011;32: 2489-2498.
4. Hassoun PM. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2011; 40: e25-e39.
5. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Kampolis C, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE. Determinants of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36: 392-6.

## **POVZETEK PRIPOROČIL PULMOLOGOV PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV PRED PRIČETKOM ZDRAVLJENJA Z INHIBITORJI TNF-alfa**

*Petra Svetina Šorli, Mitja Košnik, Manca Žolnir-Dovč*

Bolnišnica Golnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije

*V prispevku je predstavljen povzetek priporočil pri obravnavi bolnikov pred predvidenim zdravljenjem z inhibitorji TNF – alfa, kateri je bil predstavljen na vsakoletnem srečanju pulmologov na Dnevu tuberkuloze, marca 2011.*

Inhibitorji TNF–alfa so biološka zdravila, ki jih uspešno uporabljamo za zdravljenje številnih kroničnih bolezni kot so revmatoidni artritis, ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, juvenilni artritis, ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen in psoriaza.

TNF–alfa je citokin, ki sodeluje pri predstavljanju in prepoznavanju antigena, pri diferenciaciji in proliferaciji efektorskih celic, kot tudi pri spodbujanju makrofagov in naravnih celic ubijalk k uničenju antigenov. Ima ključno vlogo pri posredovanju kasne preobčutljivosti, zato inhibitorji TNF–alfa povečajo tveganje (16–25%) za okužbe kot so tuberkuloza, kandidiaza, histoplazmoza, aspergiloza in listerioza. Aktivna tuberkuloza je posledica reaktivacije latentne okužbe z bakterijo *M. tuberculosis*, lahko pa tudi progresije nove okužbe. Tveganje in pogostost tuberkuloze pri bolnikih, ki so zdravljeni z biološkimi zdravili, je odvisna od biološkega zdravila, ki ga bolnik prejema, od časa prejemanja tega zdravila ter sočasnega prejemanja drugih imunosupresivnih zdravil (MTX, kortikosteroidi).

Bolniki, ki prejemajo inhibitorje TNF–alfa in zbolijo za tuberkulozo, pogosteje zbolijo z oblikami zunajpljučne tuberkuloze in diseminirano obliko bolezni.

Inhibitorji TNF–alfa, ki se uporabljajo, so:

- ✚ infliksimab (*REMICADE*) – himerično (človeško-mišje) protitelo proti TNF–alfa;
- ✚ adalimumab (*HUMIRA*) – humano monoklonsko protitelo;
- ✚ etanercept (*ENBREL*) – topni TNF–alfa receptorski protein.

### **Obravnavanje bolnika pred predvidenim zdravljenjem z inhibitorji TNF– alfa pri pulmologu**

Vsak bolnik, ki je kandidat za zdravljenje z inhibitorji TNF–alfa, mora pred pričetkom zdravljenja opraviti pregled pri pulmologu. V sklopu tega pregleda se opravi usmerjena anamneza, klinični pregled, rentgenogram prsnih organov in testiranje na latentno okužbo z bakterijo *M. tuberculosis* (LTBO).

Usmerjena anamneza – povpraševanje o simptomih in znakih, ki so značilni za TB, država rojstva, čas bivanja v Sloveniji, prejemanje imunosupresivnih zdravil in hepatotoksičnih zdravil, predhodna zdravljenja TB ali LTBO, dejavniki in okoliščine, ki povečajo tveganje za okužbo z MT, cepljenje z BCG cepivom.

Klinični pregled – iskanje znakov TB.

Rentgenogram prsnih organov – iskanje sprememb, ki so značilne za TB.

Testiranje LTBO – IGRA – pri nas se izvaja gamainterferonski test Quantiferon – TB Gold (QFT).

- 1. Bolnik ne navaja simptomov in znakov, ki so značilni za TB; rentgenogram prsnih organov je normalen; opravi se testiranje na LTBO s gamainterferonskim testom:**

a) QFT – test je pozitiven:

- ✚ bolniku se predpiše 3 mesečno kemoprofilaktično zdravljenje z izoniazidom in rifampicinom (RIFINAH);
- ✚ potrebne so redne kontrole hemograma in hepatograma pri pulmologu, lahko tudi pri izbranem zdravniku;
- ✚ pričetek z zdravljenjem z inhibitorji TNF–alfa je možen, ko bolnik vsaj 4 tedne prejema kemoprofilaktična zdravila;
- ✚ po zaključenem kemoprofilaktičnem zdravljenju ponovni pregled pri pulmologu;
- ✚ med prejetjem inhibitorjev TNF–alfa je potrebno spremljanje in ponovni pregled pri pulmologu ob pojavu simptomov in znakov, ki so sumljivi za TB;
- ✚ svetovan kontrolni rentgenogram čez 1 leto.

b) QFT – test je negativen:

- ✚ kemoprofilaktično zdravljenje ni indicirano;
- ✚ bolnika se spremlja, svetuje se kontrolni pregled čez 1 leto;
- ✚ zdravljenje z inhibitorji TNF–alfa lahko bolnik takoj prične.

**2. Bolnik navaja simptome in znake in/ali ima na rentgenogramu spremembe, ki so sumljive za TB:** najprej je potrebno opraviti preiskave na TB (odvzem kužnin):

a) s preiskavami potrdimo TB:

- ✚ uvedba protituberkuloznih zdravil;
- ✚ zdravljenje z inhibitorji TNF–alfa se ne začne, dokler začetni del zdravljenja TB ni popolnoma zaključeno.

b) s preiskavami izključimo TB:

- ✚ ukrepanje kot pod točko 1.

***Pri vseh bolnikih, ki so bili pregledani pred predvidenim zdravljenjem z inhibitorji TNF–alfa, je pulmolog dolžan poslati v Register za TB izpolnjen obrazec DEL–9.***

***Pri vseh bolnikih, ki so prejeli kemoprofilaktično zdravljenje pred pričetkom zdravljenja z inhibitorji TNF–alfa, je pulmolog dolžan poslati v Register za TB izpolnjen obrazec DEL–9a.***