

Pulmonológiai manifesztációt is adó reumatológiai betegségek klinikai megfontolásai a reumatológus szemével

Dr. Simoncsics Eszter, Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

Bevezetés

A reumatológiai kórképek és a tüdő megbetegedései között gyakori az átfedés. Sokszor az ízületi kórkép extraartikuláris manifesztációjaként találkozunk tüdőelváltozással (pl. reumás csomó a tüdőben), néha a kezelés következménye (mycoticus eredetű tüdőgyulladás bázis terápiában), vagy éppen megelőzi az ízületi gyulladás kialakulását (pulmonális vasculitis).

A biológiai terápiák megkezdése előtt kötelező a pulmonológiai konzílium, ezért mára a tüdőgyógyász és a reumatológus közötti kapcsolat rendszeressé vált. A témában magyar nyelvű összefoglaló közlemény utoljára 2008-ban jelent meg *Bernscherer és munkatársai* tollából¹. Bár már akkor is sok adat volt ismert a biológiai terápiákról, azóta számos új vizsgálati eredmény jelent meg, melyekkel érdemes az eddigi ismereteket kiegészíteni. Hogy mennyire nem elhanyagolható a két szerv közösnek tekinthető elváltozásainak ismerete, mutatja az a tény, hogy a szisztémás autoimmun betegségek okozzák az intersticiális tüdőbetegségekben bekövetkező halálesetek 25%-át².

A szerző összefoglaló közleményével elő kívánja segíteni az elváltozások korai felismerését és azt, hogy az időben elkezdett kezeléssel a betegek életminősége és túlélése javuljon.

Rheumatoid arthritis

A rheumatoid arthritis elsősorban a kisízületeket szimmetrikusan érintő, gyulladós, destruktív, krónikus fájdalomhoz vezető kórkép, ami – nem megfelelő kezelés esetén – az ízületek destruktívához, mozgáskorlátozottsághoz és rokkantsághoz vezet. Az ízületi érintettségen kívül, szisztémás jelleggel időnként extraartikuláris elválto-

zások (rheumatoid csomó, rheumatoid vasculitis, mononeuritis multiplex) is kialakulnak³. A tüdőmanifesztációk közül leggyakoribbak és egyben legsúlyosabbak az intersticiális tüdőbetegségek. Radiológiai felvételeken már korábban megjelenik a fibrózis, csökken a diffúziós kapacitás, de ha már klinikailag is manifesztálódnak az intersticiális tüdőbetegség tünetei, akkor jelentősen nő a mortalitás. A szubklinikusan megjelenő intersticiális tüdőbetegségek prevalenciáját nehéz pontosan meghatározni, mert különböző módszereket alkalmaznak. Irodalmi adatok alapján 1–58% között fordulnak elő⁴.

Rheumatoid arthritis fennállása alatt – a német biológiai regiszter alapján – 4–7%-ban lehet számítani krónikus obstruktív tüdőbetegségre. Ez ugyan nem szövődménye, hanem kísérőbetegsége a rheumatoid arthritisnek, mégis fokozhatja az infekció veszélyét, és ezáltal csökkentheti az életkilátásokat⁵. A fertőzések megelőzésére javasolt szűrni a betegeket. A biológiai terápiák megkezdése előtt pneumococcus és influenza oltás javasolt, de élő vakcina nem adható⁶. Sülyos szövődmény a pulmonális hypertonia.

Az elváltozások nemcsak az alapbetegséggel, hanem a methotrexat kezeléssel és a biológiai terápiával is összefügghetnek. Az is előfordul, hogy a beteg tüdőpanaszok miatt keresi fel először az orvosát, de az autoimmun eredetű gyulladás, az emelkedett anti-CCP titer már jelzi a későbbiekben elinduló rheumatoid arthritist⁷.

Bázisterápiák

Elsőként választandó szer a folsav-antagonista methotrexat. A tartós kezelésnek számos mellékhatása ismert, elsősorban a vérképzőszervi és a hepatikus eltérések emelendőek ki. A tüdőelváltozások közül leggyakoribb a tüdőfibrózis. Rit-



1. kép: Methotrexat indukálta hyperszenzitív pneumonitis CT felvétele. Szoliter kerekárnyék az érintett magasságban, mely körülvéve finom nyúlványokat bocsajt, tőle a fali pleurához és a hílushoz vastosabb kötegárnyék húzódik, környezetében finom alveoláris beszűrődéssel (Juhász Péter engedélyével⁸)

kább szövődményként saját beteganyagunkból is ismert és közölt a hyperszenzitív pneumonitis⁸ (1. kép) és az atipusos elváltozásként megjelenő pulmonális limfomatoid granulomatosis⁹. A fertőzések közül a pulmonális cryptococcosis incidenciájának emelkedéséről számolt be egy japán munkacsoport¹⁰.

Biológiai terápiák

Közülük elsőként választandó az anti-TNF terápia. Ennek meggyőző a hatékonysága reumatológiai betegségekben, és a gyógyszert egyre szélesebb körben alkalmazzák hazánkban is. A tüdő érintettsége rheumatoid arthritisben összefügg a fokozott aktív sejt infiltrációval. Közülük a T- és a B-lymphocytáknak van központi szerepük.

A biológiai terápiák hatékonyságát és mellékhatásait is megfigyelték a tüdőben, és több esetet is közöltek. A fent említett pulmonális lymphomatoid granulomatosis esetén sikerrel alkalmazott rituximab kezelés is ide tartozik.

Az etanercept az egyik legrégebben használt anti-TNF terápia. A kezelés során visszatérő pneumothoraxról számoltak be, melynek elhagyása után és adalimumab kezelés bevezetésével a tünetek megszűntek¹¹.

Előfordul, hogy olyan rheumatoid arthritises betegnek kell biológiai terápiát adni, akinek ismert intersticiális tüdőbetegsége van. Ez komoly mérlegelést kíván a reumatológustól, és mindenképpen érdemes pulmonológiai konzí-

liumot kérni. *Koo és munkatársai* közleményükben rámutatnak arra, hogy ilyen helyzet általában az idősebb betegeknél fordul elő. Ők a terápiát több ok miatt is csak rövidebb ideig kapják, viszont az adatok azt mutatják, hogy a halál oka többségükben a tüdőbetegség progressziója¹².

A súlyos tüdőszövődmények miatt előfordulhat, hogy a betegeket sürgősséggel kell pulmonológiai osztályra küldeni, ahol invazív vizsgálatokra (bronchoszkópiára, biopsziára) lehet szükség. A pontos diagnózis felállításáig is dönteni kell a biológiai terápia azonnali felfüggesztéséről¹³.

Rheumatoid arthritis és tuberkulózis

Biológiai terápia indikálása előtt különösen fontos az opportunisták kórokozók és a *M. tuberculosis* kizárása, ezért a szakmai protokoll (OEP, 2013) minden esetben röntgenfelvétel készítését írja elő (1. táblázat). Ha fennáll látens fertőzés veszélye, akkor pulmonológiai konzílium és gátlószeres kezelés szükséges. Ezután elkezdhető a terápia, de félévente mellkasi röntgenfelvételt kell készíteni.

Szisztémás lupus erythematosus

A szisztémás lupus erythematosus ismeretlen eredetű, több szervet érintő rendszerbetegség. Nőknél 10× gyakoribb. A klinikai kép változatos, remissziók és exacerbációs időszakok váltják egymást. Tüdőbetegség az esetek 50%-ában

1. táblázat:

OEP szakmai protokoll a rheumatoid arthritis diagnosztikájáról és kezeléséről (2013)

Opportunista infekciók

a szisztémás fertőzésre utaló állapot gondos kivizsgálást igényel

különös gondot kell fordítani a tuberkulózis kizárására

- mellkasröntgen
- fizikális vizsgálat
- kétes esetben pulmonológiai vagy egyéb társszakmai konzílium
(ha fennáll a látens tbc veszélye, gátlószeres kezelés mellett adható az anti-TNF- α kezelés)
- a kezelés időtartama alatt félévente mellkasröntgen szükséges

jelentkezik. A szövődmények kialakulását egyrészt a specifikus antitestek jelenléte, másrészt az erek károsodása magyarázza¹⁴. Szemben a rheumatoid arthritisszel, a betegség kimenetelére szempontjából leginkább a vese és a központi idegrendszer érintettsége a meghatározó.

Leggyakoribb tüdőelváltozás a pleuritis gyulladással és fibrotikus formában. A tüdőparenchyma érintettség intersticiális tüdőbetegség formájában fordul elő. Alveolitis jelentkezhet akután, súlyos formában, krónikussá válva restriktív ventilációs zavar alakul ki, csökken a vitálkapacitás és a diffúziós kapacitás is. A pulmonális hipertónia súlyos szövődménye a betegségnek. Haemorrhagias elváltozások, haemoptoe is előfordul. Meg kell még említeni a bronchiolitis obliterans, a diaphragma dysfunctiot, és az ehhez kapcsolódó „zsugorodó tüdőt”. Végül néhány felső légúti elváltozásra is érdemes figyelni, ezek az epiglottitis és a hangszalagok bénulása.

Szisztémás sclerosis

A szisztémás sclerosis a bőr és egyéb belső szervek fibrózisával és késői atrófiájával, valamint obliteratív vasculopathiájával jellemezhető betegség. Két fő formája van: a diffúz cutan szisztémás sclerosis és a limitált cutan szisztémás sclerosis. A betegek nagy részének van tüdőérintettség is, ami legtöbbször nem specifikus intersticiális pneumónia formájában jelentkezik. Pulmonális hipertenzióra ANA-pozitív esetekben kell inkább számítani. Az aszimptomatikus pulmonális hipertenziós eseteket a szén-monoxid kilégzés és az oxigén-szaturáció mérésével (több mint 4%-kal csökken), és a 6 perces járás teszttel lehet kiszűrni¹⁵.

Sjögren-szindróma

A Sjögren-szindróma krónikus kórkép, melynek jellegzetessége a külső elválasztású mirigyek (elsősorban a nyál- és könnymirigyek) autoimmun gyulladása. A folyamat következtében a szem, a szájnyalkahártya, valamint az egyéb bőr- és nyálkahártyafelszínek fokozatosan kiszáradnak (sicca-szindróma). A tüdő érintettsége a betegek 10–20%-ánál jelenik meg. Leggyakoribb szövődmény a pneumónia. *Justet és munkatársai* a tocolizumab kezelés hatékonyságáról számoltak be.¹⁶

Antifoszfolipid szindróma

Az antifoszfolipid szindróma az antifoszfolipid autoantitestek által okozott thrombophilias betegség, melynek lényege az artériás, esetleg vénás trombózisok kialakulása.

A szövődményként kialakult tüdőelváltozások a hypoxaemia, a tüdőembólia és a pulmonális hipertónia, ami a multiplex tüdőértrombózisok következménye. Kezelésében elengedhetetlen a hosszú távú antikoagulálás és a szoros követés¹⁷.

Kevert kötőszöveti betegség

A kevert kötőszöveti betegség olyan ritka kórkép, mely magán viseli a rheumatoid arthritis, a szisztémás lupus erythematosus, a polymyositis és a scleroderma jellegzetességeit, és magas titerű ribonukleoprotein-ellenes antitest jellemzi. Gyakoriak a tüdőelváltozások, melyek növelik a morbiditást és a mortalitást. A mellkasfal, az erek, a hörgők és a tüdőparenchyma egyaránt érintett lehet. Fontos és indokolt a veszélyeztetett, de tünetmentes betegek szűrése¹⁸.

Összefoglalás

A reumatológiai kórképekben gyakran fordulnak elő légzőszervi elváltozások. Ezek megjelenhetnek a betegség extraartikuláris manifesztációjaként, de lehetnek a kezelés szövődményei is. Sok esetben rontják a beteg életminőségét, de gyakran a korai halálozásért is felelősek. Felismerésük és időben elkezdett kezelésük ezért elengedhetetlen.

A biológiai terápiák alkalmazása előtt mindenképpen szükséges a betegek szűrése oppor-
tunista kórokozók okozta betegségek, elsősorban tuberkulózis szempontjából. A már fennálló, esetleg szubklinikus kórképek a biológiai terápiák bevezetésének relatív kontraindikációját jelenthetik. Ilyenkor érdemes a reumatológusnak és a pulmonológusnak közösen mérlegelni az előnyöket és kockázatokat. A biológiai terápiák mellékhatásként maguk is okozhatnak tüdőszövődményt, de bizonyos esetekben célszerűen kezelhetőek velük secunder pulmonológiai kórképek. ■

Irodalom

- Bernscherer G, Karabélyos C, Tarján Z. The pulmonological manifestations of rheumatoid arthritis. *Orv Hetil* 2008; 149(29): 1355-1361.
- Rehbock B. Pulmonale Beteiligung bei Kollagenosen. *Radiologie* 2015; 55(3): 241-256.
- Czirják L. Klinikai immunológia. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest 2006.
- Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(3): 340-346.
- Albrecht K. Komorbidität bei rheumatoider Arthritis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2014; 139(37): 1844-1848.
- Saag KG, Gim GT, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2008; 59(6): 762-784.
- Tourin O, Carazo ST, Smith DR, Fischer A. Pulmonary vasculitis as the first manifestation of rheumatoid arthritis. *Respir Med Case Reports* 2013; 8: 40-42.
- Juhasz P, Palkonyai É, Vereckei E, Simoncsics E, Király M, Temesvári P. Methotrexate indukálta hypersensitiv pneumonitis. Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlése, Debrecen 2006. (P16 absztrakt)
- Barakat A, Grover K, Peshin R. Rituximab for pulmonary lymphomatoid granulomatosis which developed as a complication of methotrexate and azathioprine therapy for rheumatoid arthritis. *Springerplus* 2014; 3: 751.
- Jang DW, Jeong I, Kim SJ, et al. Pulmonary cryptococcosis that mimicked rheumatoid nodule in rheumatoid arthritis lesion. *Tuberc Respir Dis* 2014; 77(6): 266-270.
- Report C. Recurrent pneumothorax after etanercept therapy in a rheumatoid arthritis patient: A case report. *Chonnam Med J* 2014; 50(3): 115-118.
- Koo BS, Hong S, Kim YJ, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease treated with an anti-tumor necrosis factor agent. *Korean J Intern Med* 2015; 30(1): 104-109.
- Thavarajah K, Wu P, Rhew EJ, et al. Pulmonary complications of tumor necrosis factor-targeted therapy. *Respir Med* 2009; 103(5): 661-9.
- Mittoo S, Fell CD. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35(2): 249-254.
- Ghosh A, Banerjee A, Biswas AK. A study on pulmonary complications of systemic sclerosis in Eastern India. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2014; 56(4): 231-235.
- Justet A, Ottaviani S, Dieude P. Tocilizumab for refractory organising pneumonia associated with Sjögren's disease. *BMJ Case Rep* 2015 May 14; doi: 10.1136/bcr-2014-209076.
- Hamdani MA, Al-arfaj ARS, Parvez K, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus patients with and without antiphospholipid syndrome. *Pak J Med Sci* 2015; 31(1): 70-5.
- Assayag D, Ryerson CJ. Determining respiratory impairment in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41(2): 213-223.