

Krízisállapotok szisztémás autoimmun betegségekben

Kiss Emese, Soltész Pál, Réti Katalin, Poór Gyula, Szegedi Gyula

CRITICAL SITUATIONS IN SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES

A szisztémás autoimmun kórképek sajátossága, hogy több szervet, szervrendszert támadnak meg. Így a klinikai tünetek nagyon színesek, a kórlefordítás változatos. A diagnosztikai és terápiás lehetőségek bővülése eredményeképpen ezen betegségekben a túlélés javult. Ennek ellenére vannak olyan szervi manifesztációk vagy szövődmények, amelyek életveszélyes állapotot idéznek elő, vagy valamely szerv működését kritikusán, gyakorta maradandóan befolyásolják. Ezek lehetnek az alapbetegség közvetlen manifesztációi, szervi érintettség okozta közvetett állapotok vagy a terápia mellékhatásának következményei, interkurrens betegségek szövődményei, vagy koincidentális betegség tünetei. A szerzők szerвенként, szervrendszerenként rendezik didaktikus sorrendbe azokat a kórállapotokat, amelyek krízisállapotot hozhatnak létre szisztémás autoimmun betegekben. Részletesen ismertetik azok tüneteit és diagnosztizálásuk lehetőségeit. Számba veszik azokat a kórképeket, amelyekben az adott krízishelyzettel számolni kell. Felsorolják a krízishelyzetek kezelésében alkalmazható gyógyszereket és egyéb terápiás lehetőségeket.

Systemic autoimmune diseases characteristically show multiple organ involvements. Hence, Clinical manifestations and the outcome are quite variable. The survival has continuously been improving due to more sophisticated diagnostic tools and therapeutic possibilities. Despite the technical development, complications and organ manifestations may lead to emergency or often provoke permanent functional or morphologic deterioration of the affected organs. Critical situations can be directly attributed to the manifestations of the underlying disease, deterioration of the affected organs, side effects of immune suppressive therapy complications of Intercurrent or co-incidental diseases also may induce the occurrence of critical complications. The Authors describe all conditions that may lead to the development of critical situations at systemic autoimmune disease regarding different organ and organ systems. The symptoms and diagnostic possibilities are also analysed. A checklist is given about those systemic autoimmune disorders where particular critical events can be present. Medication in general and other possible immune modulator managements with beneficial effects are discussed.

**autoimmun, túlélés, krízisállapot,
intenzív terápia, infekció**

**autoimmune, survival, critical situation,
intensive therapy, infection**

dr. Kiss Emese (levelező szerző/correspondent), dr. Soltész Pál, dr. Szegedi Gyula:
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
III. Belgyógyászati Klinika/Debrecen University, Medical and Health Centre,
3rd Department of Internal Medicine;

dr. Réti Katalin, dr. Poór Gyula: Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet,
Klinikai Immunológiai és Reumatológiai Osztály/National Institute of Rheumatology
and Physiotherapy;

Levelezési cím (jelenlegi munkahely): dr. Kiss Emese, Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet,
Klinikai Immunológiai és Reumatológiai Osztály,
H-1023 Budapest, Frankel Leó út 38–40. E-mail: drkissmese@freemail.hu

Érkezett: 2008. március 11. Elfogadva: 2008. május 14.

A szisztémás autoimmun betegségek egyik közös sajátossága a genetikai meghatározottság, de az is, hogy az öröklött tényezők nem elégségesek egyik kórkép manifesztálódásához sem, ahhoz külső és belső iniciáló tényezők szükségesek. Ezek – mint trigger faktorok – a már fennálló betegség tüneteit is súlyosbíthatják, így például ismerünk fizikai és kémiai ártalmakat, gyógyszereket, vegyszereket. Kiemelkedő jelentőségűek a hormonális háztartás egyensúlyzavara, valamint a fertőzések (1).

A szisztémás autoimmun betegségek korábban igen súlyosak voltak és gyakran rövid idő alatt fatális kimenetellel végződtek. Az utóbbi évtizedekben jelentősen javult a túlélés (2), bár ez nem minden esetben igaz (3). A túlélés javulásához hozzájárult az autoimmun kórképek patomechanizmusának jobb megismerése, de az is, hogy nagyobb figyelmet szentelünk e betegségeknek. Egyre több specifikus és szenzitív diagnosztikai lehetőség segíti felismerésüket és differenciálásukat. Bővült a kezelés fegyvertára, újabb hatásmechanizmusú céltzott immunmoduláns szereket fejlesztenek ki és vezetnek be a gyakorlatba (4). Ennek ellenére a betegek egy adott hányada nem vagy csak időlegesen, esetleg részlegesen reagál a jelenleg elérhető kezelésekre. Az adekvát terápia ellenére gyors progresszió következtében akut krízishelyzet állhat elő, illetve krónikus torpid progresszió vezet egyes szervek súlyos működészavarához (5–7).

A krízisállapotok okai

A különböző szervek elégtelensége kialakulhat az autoimmun *alapbetegség manifesztációjaként* (1. táblázat). Példaként említjük a tüdő-vese szindrómákban és a szisztémás lupus erythematosusban (SLE) kialakuló akut veseelégtelenséget, az antifoszfolipid-szindrómában fellépő tüdőembóliát, az SLE-ben létrejövő status epilepticust vagy akut konfúzus tudatállapotot, vagy thromboticus thrombocytopeniás purpura jelentkezését.

1. TÁBLÁZAT

A kritikus állapotok okai szisztémás autoimmun betegségekben

Az autoimmun betegségek közvetlen manifesztációja (például pericardialis tamponád, pulmonalis embolia).

Az autoimmun betegségeket kísérő szövődmény (például scleroderma renalis krízis, akut légzési elégtelenség, akcelerált atherosclerosis).

Az autoimmun betegségek kezelésének szövődménye (infekció, gastrointestinalis vérzés, csontvelő-elégtelenség).

Interkurrens betegség vagy állapot (például infekció, terhesség, műtét).

Kísérő vagy koincidentális betegség (például akut has).

RÖVIDÍTÉSEK

ANCA: antineutrofil citoplazmatikus antitest.
 APS: antifoszfolipid-szindróma.
 ARDS: adult respiratory distress syndrome.
 BAL: bronchoalveolaris lavage.
 CAPS: katasztrófa antifoszfolipid-szindróma.
 CK: kreatinin (-foszfo-) kináz.
 CRP: C-reaktív protein.
 DIC: disszeminált intravasculáris koaguláció.
 DSA: digitális szubtrakciós angiográfia.
 EEG: elektroencefalográfia.
 EMG: elektromiográfia.
 ENG: elektroneurográfia.
 GI: gastrointestinalis.
 HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet.
 HIT: heparin indukálta thrombocytopenia.
 HUS: hemolitikus urémiás szindróma.
 IVUS: intravasalis ultrasonográfia.
 LDH: laktátdehidrogenáz.
 mPA: mikroszkópos polyangiitis.
 NDC: nem differenciált collagenosis.
 PAH: pulmonalis artériás hypertensio.
 PAN: periarteritis nodosa.
 PSS: progresszív szisztémás sclerosis.
 RPGN: rapid progresszív glomerulonephritis.
 TTP: thromboticus thrombocytopenias purpura.
 VEP: visual evoked potential.

Az alapbetegség *szövődménye* is előidézhet életveszélyes állapotot, így például alveolitist követően kialakuló tüdőfibrosis légzési elégtelenséget vált ki. További példa erre polymyositisben a nyelvízomok érintettsége következtében kialakuló aspiráció következményes pneumoniával vagy fulladással. Autoimmun kórképekben a szívégtelenség hátterében állhat myocarditis, myocardialis fibrosis, valvulopathia, ritmuszavar vagy coronariascclerosis.

A *kezelés mellékhatásai* is okozhatnak krízisállapotot, mint például szteroidkezelés mellett jelentkező akut gastrointestinalis vérzés, methotrexatkezelés során fellépő pancytopenia és nyálkahártya-laesio vagy akár pneumonitis, továbbá bármely immunosuppresszív készítmény mellett kialakuló fertőzés. Nemcsak a gyógyszeres kezelés, hanem annak hirtelen elhagyása is krízist idézhet elő, így például a tartós szteroidkezelés hirtelen megvonása hypadreniás krízist okozhat. Részben a kezelés mellékhatásaként, részben az autoimmun kórképek által okozott gyulladás következtében alakul ki akcelerált atherosclerosis, amelyet epidemiológiai és kísérletes bizonyítékok is megerősítenek lupusban, antifoszfolipid-szindrómában és rheumatoid arthritisben. Az akcelerált atherosclerosis szív- és érrendszeri betegségekhez vezet, gyakran katasztrófásituációt, például ischaemiás stroke-ot vagy akut myocardialis infarctust előidézve.

Az interkurrens betegségek közül legtöbbit a *fer-*

tőzések szerepével foglalkoztak. Autoimmun betegek intenzív osztályra kerülésének egyik leggyakoribb okát az alapbetegség aktivitása mellett vagy azzal egyidejűleg fertőzések – szepszis, légúti, húgyúti fertőzések – képezik (8–15). A fertőzések különféle mechanizmusok útján képesek az autoimmun kórfolyamat aktiválására, emiatt a betegek agresszívebb immunszuppresszív kezelést igényelnének, amely azonban a fertőzés miatt ellenjavallt, de legalábbis komolyan megfontolandó.

Koincidentális betegség is okozhat akut szituációt, függetlenül az immunológiai alapbetegségtől. Így például jelentkezhethet bármely etiológiájú akut hasi kórkép autoimmun beteg esetében is, amelynek megoldása nem maradhat el az autoimmun alapbetegség miatt. Természetesen a műtét szempontjából társbetegségnek számító szisztémás autoimmun kórkép nehezíti a perioperatív teendőket. Így például fontos az antibiotikum-profilaxis, szteroiddal kezelt betegen a stresszhelyzet által esetleg fellépő hypadrenia kivédése vagy az antikoagulálás kérdése. Koincidentális állapotnak tekinthető a terhesség is, amelyről ismert, hogy a legtöbb autoimmun betegség aktiválódását válthatja ki. Gyakorta nehézséget okoz az autoimmun kórkép fellobbanásának differenciálása a terhesség során esetleg fellépő egyéb tünetektől, szövődményektől (például lupusnephritis és eclampsia, hipertensív krízis sclerodermás vese vagy eclampsia miatt, magzatvíz-embólia által okozott diffúz intravasculáris coagulatio vagy thromboticus thrombocytopeniás purpura, HELPP szindróma vagy katasztrófa antifoszfolipid-szindróma). A helyzet fordítva is igaz, bizonyos autoimmun kórképek (például SLE, antifoszfolipid-szindróma) a terhesség kimenetelére kedvezőtlen hatásúak: vetélést, koraszülést okozhatnak. Meg kell említeni az anti-SS-A-autoantitest-pozitív, SLE-ben szenvedő vagy primer Sjögren-szindrómás anya magzatánál kialakuló neonatalis lupust is, amelynek kritikus szövődménye a kongenitális szívblokk.

A krízishelyzetek elemzése

A krízishelyzetek elemzésének egyik lehetősége, hogy a konkrét autoimmun kórképek tünetei közül kiemeljük a katasztrófaállapotot okozókat. Példaként említjük Wegener-granulomatosisban a tüdő infiltrációját, lupusban a pulmonalis haemorrhagiát, Behçet-szindrómában a cerebrovasculáris katasztrófát, arteritis temporalisban a vakságot, polymyositisben a légzőizmok érintettsége miatt kialakuló légzési elégtelenséget. A példákat tovább is sorolhatnánk, de ezek az autoimmun kórképek diagnosztikai kritériumainak és klinikumának ismeretében nem okoznak komoly nehézséget. Jelen munkában a másik módszert követjük; szervekre, szervrendszerekre lebontva csokrosítjuk azokat a lehetséges szövődményeket, amelyek az adott szerv működészavarát idézik elő. Tudnunk kell, hogy egy konkrét tünet hátterében mely kórképek állhatnak legvalószínűbben, illetve ezeket hogyan differenciáljuk egymástól.

Légzőszervi krízishelyzetek

A lehetséges szövődményeket a 2. táblázat foglalja össze. Legenyhébb és leggyakoribb a pleuritis, ez szinte mindegyik szisztémás autoimmun betegségben előfordulhat, leginkább azonban SLE-ben és rheumatoid arthritisben. Gyakori bevezető tünet a nem differenciált collagenosisban.

Krízisállapotot csak nagy mennyiségű mellkasi folyadékgyülem eredményez. Ennek etiológiájában több lehetőséget számba kell venni. Állhat a háttérben például pleuritis, ez nemcsak az alapbetegség manifestációjából adódhat, lehet infektív eredetű is, továbbá konzekutív módon kísérheti tumor, embólia, tbc és uraemia jelenlétét. Állhat a háttérben nephrosisszindróma vagy szívelégtelenség is. A többi szövődmény általában súlyosabb. Pulmonalis hypertensiót okozhatnak a pulmonalis microembolisatio mellett különböző vitiumok, illetve – mint a 2. táblázatban felsorolt kórképekben – a tüdő ereinek okkluzív vasculopathiája is.

Alveolitis esetén alapvető kérdés annak eldöntése, hogy csak tüdőt érintő immunpatogenezisű betegséggel vagy szisztémás autoimmun kórképpel állunk-e szemben.

A légzőizmok gyengesége esetén differenciálnunk kell polymyositis és myasthenia gravis, esetleg egyéb neuromuscularis betegség között. A lupus egyik súlyos szövődménye az úgynevezett zsugorodó tüdő (shrinking lung). Jellegzetes entitás a bronchiolitis obliterans. Radiológiai jele alveolaris és interstitialis infiltrátum. A CT-felvételen kiterjedt tejüveghomály és a légutak konsolidációja látható. A szövetten jellegzetes; oedemás, vegyes gyulladással infiltrátumot mutató granulációs szövet tölti ki a légutakat, számos habos macrophag is megjelenik.

A fenti légúti szövődmények többsége felnőttkori

2. TÁBLÁZAT

Légzőszervi krízishelyzetek
Pleuritis, hydrothorax (SLE, RA). Pneumonitis (SLE). ILD, alveolitis (MCTD, PM, PSS). Légzőizmokat érintő PM. Bronchiolitis obliterans (SLE, RA). Pulmonalis hypertensio (PSS, MCTD, SLE). Pulmonalis embolia (APS, SLE). Pulmonalis haemorrhagia (SLE, tüdő-vese szindrómák). Felnőttkori légzési respiratorikus distressz szindróma (ARDS). Pneumonia, infiltráció (PM-aspiráció, infektív, granulomatosus Churge–Strauss-szindróma, Wegener-granulomatosis).
<i>SLE: szisztémás lupus erythematosus, RA: rheumatoid arthritis, ILD: interstitialis tüdőbetegség, MCTD: kevert kötőszöveti betegség, PM: polymyositis, PSS: progresszív szisztémás sclerosis, APS: antifoszfolipid szindróma</i>

3. TÁBLÁZAT

Cardiovascularis krízishelyzetek szisztémás autoimmun kórképekben

Pericarditis: exszudatív tamponád, konstriktív (SLE, RA, Sjögren-szindróma, PSS).

Myocarditis, myocardialis fibrosis: malignus ritmuszavar, szívelégtelenség.

Endocarditis: valvulopathia, embolisatio, ritmuszavar, szívelégtelenség, szubakut infektív endocarditis (SLE, APS).

Coronariabetegség: coronaritis (Kawasaki-kór, PAN, SLE), coronariasclerosis, akut coronariaszindróma, MI (APS, SLE, RA, SLE, PSS, antisztintáz-szindróma).

Nekrotizáló vasculitis (PAN, mPA, APS, pSS, SLE).

Raynaud-szindróma (PSS, MCTD, PAN, APS, SLE).

APS: antifosfolipid-szindróma, MCTD: kevert kötőszöveti betegség, mPA: mikroszkópos polyangiitis, pSS: primer Sjögren-szindróma, PAN: periarteritis nodosa, PSS: progresszív szisztémás sclerosis, RA: rheumatoid arthritis, SLE: szisztémás lupus erythematosus

respiratorikus distressz szindrómát (ARDS) okozhat. Meg kell jegyezni, hogy az akut gyulladással szak lezajlását követően fennmaradó vagy krónikus progresszió következtében kialakuló folyamatok fibrosis, emphysema, lépesméztüdő kialakulásához, végül idült légzési elégtelenséghez vezetnek, s érdemi oki kezelésük ma sem megoldott.

A diagnosztikában alapvető a képalkotók (röntgen, CT, izotópmódszerek) alkalmazása. Ugyanilyen fontosak a légzésfunkciós tesztek, a diffúziós kapacitás vizsgálata, a vérgázparaméterek elemzése, egyéb laboratóriumi jelek (CK, LDH, D-dimer) követése. Az elkülönítő diagnosztika szempontjából néha nem mellőzhető a bronchoszkópia (+BAL: bronchoalveolaris lavage), a mellkasi folyadékgyülem punkciója, illetve a biopszia és a szövettani vizsgálat. A pulmonalis artériás hipertenzióról támpontot nyújthat az echokardiográfia, de a diagnózis alapvetően a jobb szívfél katéterezésén alapul.

Cardiovascularis krízishelyzetek

A szív- és érrendszeri veszélyes állapotokat a 3. táblázatban mutatjuk be. A szisztémás autoimmun kórképek a szív mindhárom rétegét érinthetik. Néhány közülük – mint például a lupus – önmaga is képes erre. Ezek a manifesztációk számos következménnyel járnak, ezzel szintén krízishelyzetet idézhetnek elő, mint például szívelégtelenséget, malignus ritmuszavarokat, embolisatiót.

Nem könnyű a verrucosus valvulopathia infektív és nem infektív formájának differenciálása, hiszen transz-thoracalis echokardiográfia során megjelenésük hasonló, lázat pedig az autoimmun betegség és a fertőzés is okozhat. Ugyanakkor a beteg billentyűn könnyebben telepszik meg kórokozó. Az infektív folyamat viszont aktiválhatja az autoimmun gyulladást. Ilyenkor a kar-

diológiai vizsgálatok közül a transoesophagealis echokardiográfia informatívabb és ezen túl egyéb diagnosztikai lehetőségeket is igénybe kell venni, mint például prokalcitoninteszt, illetve hemokultúra.

Korábban már említettük, hogy több kórkép esetében bizonyított az asszociáció a felgyorsult atheroscleroticus folyamattal és a következményes coronariasclerosisal, valamint az akut coronariaszindrómával is. Ugyanakkor a koszorúerek betegségét *sui generis* az autoimmun betegség is okozhatja, mint például Kawasaki-betegségben.

A diagnosztikában az EKG, ergometria, echokardiográfia, szívizomszken, koronarográfia, intravasalis ultrasonográfia (IVUS), illetve újabb metodikák is, mint például a szívizom-MRI segíthet. Kiemelt jelentőségű a laboratóriumi diagnosztika, ezen belül a cardialis troponin I-, CK-, CK-MB, LDH-meghatározás, valamint a cardiovascularis betegségek hagyományos és újabban leírt rizikótényezőinek elemzése.

A vascularis szövődmények közé tartozik a nekrotizáló vasculitis; ez több kórképben kialakulhat, mechanizmusai azonban igen eltérőek lehetnek (például periarteritis nodosa: ANCA-mediált, SLE: immunkomplex-mediált, antifosfolipid szindróma: thromboticus vasocclusio). Esetenként az immunszereológia sem segít, ilyenkor nem mellőzhető a szövettani vizsgálat. Kizárandók a bőrnekrozisok egyéb kórokaik, például perifériás érbetegség, diabetes mellitus, cryoglobulinaemia. Ugyanakkor vasculitis okozta perfúziózavar bármely szervben kialakulhat. Vascularis esemény a Raynaud-szindróma is, amely – ha az ischaemiás szak hosszan elnyúlik – trophicus zavart okozhat, ha pedig a kapillárisok morfológiailag károsodnak, tartós cyanosis alakulhat ki.

Renalis krízisállapotok

A szisztémás autoimmun betegségekben igen változatos a veseérintettség. Eltérhet az immunológiai effektormechanizmus, a kórfolyamat lokalizációja, a klinikai tünetek progressziója. Többnyire valamennyi vesemanifesztáció akut vagy krónikus veseelégtelenségbe torkollik végül. A közvetítő mechanizmus lehet a glomeruluskapillárisokat érintő vasculitis, immunkomplexek vagy ANCA mediálta glomerulonephritis. Állhat thromboticus folyamat a háttérben; a thromboticus microangiopathiás csoport tagjaiban (TTP, HUS, APS) ez lokalizálódhat a glomeruluskapilláris rendszerre. Antifosfolipid-szindrómában érintheti a vese közepes és nagy artériáit, vénáit. Végül, de nem utolsósorban a vascularis eltérések involválhatják a vese közepes és kis artériáit okkluzív vasculopathia formájában endothelproliferáció és az érfal adott rétegeinek fibrosisa következtében, mint ahogy azt a malignus hypertonia képét öltő sclerodermás vesében észleljük. Mindezek a folyamatok klinikailag igen színes tünetek formájában manifesztálódhatnak (4. táblázat).

A diagnosztikában a vizelet általános vizsgálatán túl mindig kötelező az üledék mikroszkópos elemzése. A laboridiagnosztika jelentős segítséget nyújt (szérum-

nátrium, -kálium, -kalcium, -foszfor, -karbamid, -kreatinin, vérgázanalízis, GFR, a proteinuria kvantitatív meghatározása, vérkép, gyulladási markerek: We, CRP). A képalkotó vizsgálatok közül elsőként az ultrahangot alkalmazzuk, szükség esetén CT- vagy MR-vizsgálat is indokolt lehet, valamint angiográfia. Mindezek ellenére az esetek jelentős részében – különösen a glomerularis folyamatokban – nem mellőzhető a vesebiopszia elvégzése, mert a hisztopatológiai eltéréseknek terápiás konzekvenciája is van.

Idegrendszeri katasztrófák

A legszínesebb neurológiai és pszichiátriai manifesztációkkal és szövődényekkel az SLE jár. Ezeket az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) ad hoc bizottsága klasszifikálta (16). Közülük több is akután jelenik meg, és kritikus állapotot eredményez, mint például az 5. táblázatban felsoroltak. Lupusban kialakulhat idegrendszeri tünet az antifoszfolipid antitestek hatására is, amelyek az SLE klasszifikációs kritériumai között szerepelnek. Ezek a tünetek nem térnek el a primer antifoszfolipid szindrómában észleltektől.

Az egyik legsúlyosabb szövődény a stroke. Ezzel kapcsolatban el kell dönteni, hogy ischaemiás vagy vérzéses eredetű-e, hiszen a további teendők ettől függenek. Vérzéses stroke-ra hajlamosít a hipertónia, az uraemia, valamint a különböző okok – ITP, APS, TTP, HIT – következtében kialakult thrombocytopenia. Ischaemiás stroke kialakulhat atherosclerosis, thrombosis, illetve embólia miatt.

Az eddig taglalt SLE és antifoszfolipid szindróma mellett főként még a szisztémás vasculitis csoport egyes betegségei okoznak neurológiai krízishelyzeteket (például Behçet-kór, arteritis temporalis). Sok esetben nem könnyű elkülöníteni, hogy az adott tünet az alapbetegség vagy társbetegség következménye-e, az alapbetegség valamilyen szövődényének, esetleg az alkalmazott kezelésnek tulajdonítható-e. Erre példaképpen a meningitisek elkülönítő diagnosztikáját hozzuk fel. Az autoimmun betegségek neurológiai manifesztációja esetén sok esetben nincsenek összhangban a tünetek, a beteg panaszai és a vizsgálóéjjárással talált eltérések. Ennek ellenére segítségül hívhatjuk a képalkotók közül a CT, MR, carotis-Doppler, DSA, MR-angiográfia vizsgálatokat, továbbá az elektrofiziológiai vizsgálatokat, a kiváltottválasz-potenciálok elemzését (EMG, ENG, EEG, VEP, SSEP, BAEP stb.). Esetenként nem mellőzhető a liquor analízise sem.

Hematológiai krízisek

Szisztémás autoimmun betegségekben különböző vérképeltérésekkel találkozunk. A fehérvérsejtszám például lehet magas (Still-kór), normális (polymyositis, szisztémás sclerosis) vagy alacsony. Ez utóbbi vonatkozhat a neutrofil sejtekre (Felty-szindróma) vagy a lymphocytákra (SLE). A leukopenia azonban csak

4. TÁBLÁZAT

Renalis krízisállapotok

Akut veseelégtelenség.
 Krónikus veseelégtelenség (végstádiumú vesebetegség).
 Glomerulonephritis (IC-mediált, ANCA-asszociált, nekrotizáló, RPGN).
 TMA (TTP, HUS, antifoszfolipid-szindróma).
 Sclerodermás vese – renalis krízis.
 Veseartéria/-vénathrombosis.

HUS: hemolitikus urémiás szindróma, RPGN: rapid progresszív glomerulonephritis, TP: thromboticus thrombocytopeniás purpura

5. TÁBLÁZAT

Idegrendszeri krízisállapotok és az azokat előidéző szisztémás autoimmun betegségek

Antifoszfolipid szindróma (stroke, nem stroke-szövődények, például chorea).
 SLE (epilepszia, pszichózis, szekunder antifoszfolipid-szindróma, myelitis transversa, akut konfúzus állapot).
 Arteritis temporalis (vakság, agyi infarktus).
 Behçet-szindróma (agyi infarktus).
 Meningitis (vírus, NSAID, baktérium, tbc).
 Takayashu-kór (steal szindróma).

közvetve, a fertőzésekkel szembeni hatékony védekezés csökkenésével vezethet krízishelyzetbe, például szepszis kibontakozása esetén. Csökkenhet a vörösvértestek száma is, vagyis különféle anaemiák alakulhatnak ki. Ebben szerepet játszanak a csontvelőt szupprimáló gyulladási citokinek (például rheumatoid arthritisben), néhány esetben (így progresszív szisztémás sclerosisban a gastrointestinalis dysmotilitas miatt) a felszívódás zavara, vagy a vörösvértestek elleni antitestek (például SLE-ben). Ez utóbbiak adják a Coombs-reakciót, amelynek direkt és indirekt formája ismert aszerint, hogy az ellenanyag közvetlenül kötött-e a vörösvértest felszínéhez vagy sem.

Autoimmun haemolysis jelentkezhethet akután, általában valamilyen trigger tényezőt (infekció, gyógyszer) kell keresnünk kiváltásában; ez esetben a hemolitikus krízis rövid idő alatt alakulhat ki, és ha nem sikerül megfékezni, komoly terápiás problémával kerülünk szembe.

Hasonlóan gyorsan bontakozhat ki a thrombopenia is. A thromboticus thrombocytopeniás purpura szinte órák alatt életveszélyes állapotba sodorja a beteget. Különösen antikoaguláns terápiában részesülő antifoszfolipid szindrómás betegen nehéz differenciálni a gyorsan kibontakozó thrombocytopenia etiológiáját (6. táblázat). Nevében is viseli a katasztrófa nevet a CAPS (katasztrófa antifoszfolipid-szindróma): rövid idő alatt legalább három szervrendszerben lép fel thrombosis következtében ischaemia, következményes infarktust vagy nekrozist okozva (17).

6. TÁBLÁZAT

Vérképző rendszeri krízishelyzetek

Autoimmun hemolitikus anaemia (AIHA).
Thrombocytopenia (TTP, TTP, APS, hypersplenia).
Evans-szindróma.
Pancytopenia (vérzés, szepszis).
Akut myelofibrosis.
Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP).
Katasztrófa antifoszfolipid-szindróma (CAPS).
Heparin indukálta thrombocytopenia (HIT).

7. TÁBLÁZAT

Egyéb krízisállapotok szisztémás autoimmun betegségeiben

Gastrointestinalis: pepticus ulcus, gastrointestinalis vérzés, akut pancreatitis, mesenterialis thrombosis/vasculitis, colica abdominalis (vasculitisek).
Szemészeti: a./v. centrális retinae thrombosis, opticus neuritis, neuritis retrobulbaris, chorioretinitis, retinavasculitis.

A hematológiai krízisekben a vérkép, ennek néhány órán belüli ismétlése, a kvalitatív vérkép, festett kenet elemzése (céltáblasejtek, fragmentocyták, dacryocyták stb.), esetenként csontvelővizsgálat nyújthat segítséget, továbbá az LDH-, szérumbilirubin-, -haptoglobinszint, a reticulocytaszám meghatározása és a véralvadási tesztek. A mindennapi gyakorlatban egyéb metodikák – például az ADAMTS-13 molekula meghatározása – még nem terjedtek el.

A hematológiai krízisek kezelése mindenképpen jól felkészült intenzív osztályos kezelést igényel.

Egyéb szerveket érintő krízishelyzetek

Ezeket a kórállapotokat a 7. táblázatban mutatjuk meg. A tápcsatornában kialakuló akut szituációkért többnyire a gyógyszerek mellékhatása felelős. Ezek közül kritikus állapotot főként a hirtelen kialakuló tápcsatornai vérzések okoznak. Azathioprinkezelés pancreatitist idézhet elő. Más esetben a gastrointestinalis tünetek hátterében vasculitis belső szerveket érintő formája áll. Nemritkán érintett a szem szisztémás autoimmun betegségeiben. Szerencsére ezek ritkán súlyosak, viszont ilyenkor többnyire maradandó vakságot okoznak.

A kezelés lehetőségei

A felsorolt krízishelyzetek konkrét kezelési stratégiáját nincs lehetőségünk e közlemény keretében részletezni. Itt csak általános elvekre térünk ki. A szövődmény súlyossága és kialakulási sebességének függvényében – különösen, ha a betegek rendszeres ellen-

őrzés alatt állnak és emellett jól edukáltak betegségükkel kapcsolatban – az esetek egy részében a probléma megoldható járóbeteg-rendelésen, a kezelés módosításával. Tartózkodjunk a telefonos konzultációtól, hiszen a beteg – még ha jól tájékozott is – nem szakavatott személy, nem tud minden esetben objektív tájékoztatást nyújtani!

Súlyosabb esetben a beteg hospitalizációt igényel; a legrapidabb és legsúlyosabb esetekben történhet intenzív terápiás osztályon is, sőt, szükségszerűen ott kell kezelni a beteget. Alapvető, hogy a progresszív szisztémás sclerosis kivételével (szükség esetén azonban rövid ideig e kórképben is) 1-2 mg/ttkg dózisban adjunk szteroidot a betegnek, de alkalmazhatunk három egymást követő napon napi 1 g methylprednisolont jelentő pulzusszteroid-kezelést. (Megjegyezzük, hogy helytelen és félrevezető a „szteroidlökés” szóhasználat a 7,5 mg/nap adagot meghaladó szteroidkezelés esetében.) Ha ez nem elegendő, vagy meghatározott helyzetekben első lépésként cyclophosphamidot adhatunk (0,75-1,0 g/m²) bolusban. Különösen a szepszissel szövődött esetekben és a hematológiai krízisekben alkalmazható előnyösen a nagy dózisu intravénás immunglobulin (0,4-1,0 g/ttkg). A TTP és a cryoglobulinaemiás vasculitis kivételével az előbb felsorolt krízisállapotok, illetve a szisztémás autoimmun betegségek nem tartoznak a plazmaferézis abszolút indikációs körébe. Ráadásul nincs evidenciaszintű megfigyelés arra vonatkozóan, hogy van-e előnye a plazmaferézisnek az előbbieken felsorolt kezelésekkal szemben. Ennek ellenére elmulasztása a beteg elvesztésével járhat akut autoimmun krízisállapotokban. Igazolódtott továbbá, hogy a plazmaferézisnek az autoantitestek és immunkomplexek keringésből történő eliminációján túl számos egyéb immunmoduláns hatása van, amely haszonnal járhat autoimmun betegségeiben (18, 19). Az elmúlt közel egy évtized alatt rohamtempóban fejlesztették ki az újabb hatásmechanizmusú immunmoduláns, immunszuppresszív hatású molekulákat; ezeket a korábbiaktól eltérő módon kombinálhatjuk. Megjelentek a biológiai terápiák is, a különféle pontokra célzó monoklonális antitestek és egyéb eljárások, mint például a peptidanalógok és a kis molekulájú intermedier peptidek, vagy az immunoablatív kemoterápia összejt-transzplantációval vagy a nélkül. Ezekkel a próbálkozásokkal és az immunszuppresszív szerek adásával egyenrangú feladat az adekvát szupportív terápia alkalmazása (hemodialízis, vérnyomáscsökkentő kezelés, antikonvulzív szerek, anti-thromboticus kezelés, antibiotikum stb.).

Összegzés

A szisztémás autoimmun betegségek – közös tulajdonságaik ellenére – egyéni arculatú, színes klinikumot mutató heterogén betegségek csoportját jelentik. A klinikai tünetek a túlélés javulása ellenére bármely involvált szervben okozhatnak krízishelyzeteket.

A mortalitás fő meghatározó tényezői:

1. az autoimmun betegség akut, krízist okozó manifesztációi (jelen munkában részletesen foglalkoztunk ezekkel);

2. infekciók;

3. thromboemboliás szövődmények;

4. akcelerált atherosclerosis – akut cardiovascularis okok.

Ezek felismerése, elkülönítése és kezelése széles körű, átfogó belgyógyászati és immunológiai ismereteket igényel.

A társszakmák együttműködése mind a diagnózis, mind a helyes kezelési stratégia felállítása érdekében szükséges. Az adekvát kezelés ellenére is életveszélyes állapotok alakulhatnak ki. Nem véletlenül követeli meg a szakmai kollégium, hogy a szisztémás autoimmun betegek ellátását olyan centrumszintű, komplex ellátást nyújtó intézményben végezzék, ahol a krízishelyzetek megnyugtató ellátására és eredményes kezelésére szakmailag jól felkészült intenzív terápiás osztályos háttér biztosított.

IRODALOM

- Kiss E, Dankó K, Sütő G, Zeher M. A szisztémás autoimmun betegségek közös és eltérő sajátosságai. *Orv Hetil* 2007;148 (Suppl1):44-51.
- Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nassonova V, Mosca M, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007;16(5):309-17.
- Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Davis JM 3rd, Therneau TM, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2007;56(11):3583-7.
- Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus: pharmacological developments and recommendations for a therapeutic strategy. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(1):31-41.
- Thong BY, Tai DY, Goh SK, Johan A. An audit of patients with rheumatic disease requiring medical intensive care. *Ann Acad Med Singapore* 2001;30(3):254-9.
- Ozbalkan Z, Topeli A, Kiraz S, Ozturk MA, Ertenli I, Calguneri M. The contribution of underlying systemic rheumatic diseases to the mortality in patients admitted for intensive care: a matched cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(2):223-6.
- Kiss E, Tarr T, Soltész P, Szegedi G. Krízisállapotok szisztémás lupus erythematosusban. *Orv Hetil* 2006;147(51):2469-73.
- Sherer Y, Shepshelovich D, Shalev T, Haviv Y, Segal E, Ehrenfeld M, et al. Outcome of patients having dermatomyositis admitted to the intensive care unit. *Clin Rheumatol* 2007;26(11):1851-5.
- Shalev T, Haviv Y, Segal E, Ehrenfeld M, Pauzner R, Levy Y, et al. Outcome of patients with scleroderma admitted to intensive care unit. A report of nine cases. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(4):380-6.
- Pourrat O, Bureau JM, Hira M, Martin-Barbaz F, Descamps JM, Robert R. Outcome of patients with systemic rheumatic diseases admitted to intensive care units: a retrospective study of 39 cases. *Rev Med Interne* 2000;21(2):147-51.
- Godeau B, Mortier E, Roy PM, Chevret S, Bouachour G, Schlemmer B, et al. Short and long term outcomes for patients with systemic rheumatic diseases admitted to intensive care units: a prognostic study of 181 patients. *J Rheumatol* 1997;24(7):1317-23.
- Hsu CL, Chen KY, Yeh PS, Hsu YL, Chang HT, Shau WY, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Crit Care* 2005;9(3):R177-83.
- Camargo JF, Tobón GJ, Fonseca N, Diaz JL, Uribe M, Molina F, et al. Autoimmune rheumatic diseases in the intensive care unit: experience from a tertiary referral hospital and review of the literature. *Lupus* 2005;14(4):315-20.
- Whitelaw DA, Gopal R, Freeman V. Survival of patients with SLE admitted to an intensive care unit – a retrospective study. *Clin Rheumatol* 2005;24(3):223-7.
- Alzeer AH, Al-Arfaj A, Basha SJ, Alballa S, Al-Wakeel J, Al-Arfaj H, et al. Outcome of patients with systemic lupus erythematosus in intensive care unit. *Lupus* 2004;13(7):537-42.
- ACR ad hoc Committee: The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):599-608.
- Cervera R, Bucciarelli S, Espinosa G, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Shoenfeld Y, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: lessons from the "CAPS registry" – a tribute to the late Josef Font. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:448-56.
- Soltész P, Aleksza M, Antal-Szalmás P, Lakos G, Szegedi G, Kiss E. Plasmapheresis modulates Th1/Th2 imbalance in patients with systemic lupus erythematosus according to measurement of intracytoplasmic cytokines. *Autoimmunity* 2002;35(1):51-6.
- Baráth S, Soltész P, Kiss E, Aleksza M, Zeher M, Szegedi G, et al. The severity of systemic lupus erythematosus negatively correlates with the increasing number of CD4+CD25(high)FoxP3+ regulatory T cells during repeated plasmapheresis treatments of patients. *Autoimmunity* 2007;40(7):521-8.



EGY PILLANTÁS

Egyszer már korábban is láttam a környéken. Egy esős reggelen, amikor gyermekeimet autóba ültetve épp indultunk volna az iskolába, ismét megpillantottam; visszarohantam a lakásba legfontosabb kellékemért, amely nélkül nem sikerült volna a dolog. Mire megint beültem az autóba, vadászatom tárgya egy szomszédos utcába fordulván eltűnt a szemem elől. Gyermekeim meglepetésére – az iskolával ellentétes irányban – a korábban észlelt „vad” nyomába vettem magam. Lányom a késéstől való félelme miatt korholt, fiam éppen emiatt érzett örömeiben biztatott. Lassan haladva néztem jobbra és balra... s a szerencse velem volt: megtaláltam, lefotóztam: LAM-001. A gyerekek nem késtek el, s nekem már csak két-három nap kellett ahhoz, hogy a tulajdonos hozzájárulását beszerezsem a fotó megjelentetéséhez...

dr. Cserni Gábor

