

Doppler echocardiographiás vizsgálatok kevert kötőszöveti betegségben

Végh Judit dr., Hegedűs Ida dr., Soltész Pál dr., Zeher Margit dr., Szegedi Gyula dr., Bodolay Edit dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

A szerzők Doppler echocardiográfiával vizsgálták a jobb és a bal kamra funkcióit kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) szenvedő betegekben. Doppler echocardiográfiával és szöveti Doppler alkalmazásával végzett felmérés MCTD-s betegekben még nem történt.

Az 51 MCTD-s betegből 20 esetében a vizsgálatot megelőző 2 évvel pulmonalis artériás hypertensio (PAH) zajlott le. Az 51 MCTD-s betegben és 30 kontroll egyénben (átlagos életkor: MCTD: $54,8 \pm 6,2$ év, kontroll: $54,2 \pm 8,8$ év) meghatározták a bal és a jobb kamra átmérőjét, a szisztolés és a diasztolés nyomást. A globális kamrafunkciók megítélésére a Tei által leírt myocardialis performance indexet (MPI) használták, ami az izovolumetriás kontrakciós + relaxációs idők (ICT+IVRT) összegének aránya az ejectió idejéhez képest. A PAH-al szövődött 20 MCTD-s beteg pulzus kortikoszteroid (KS) kezelés mellett egy éven át szedett cyclophosphamidot. A 31 PAH nélküli MCTD-s betegből 12 beteg sulphasalazint, 8 beteg KS és methotrexát kombinációt és 11 nem steroid gyulladásgátlót kapott.

Az 51 MCTD-s betegben (20 MCTD-PAH és 31 MCTD PAH nélkül) bal kamrai diasztolés funkciózavart mutattak ki: a laterális mitralis anulus diasztolés Ee/Aa sebesség hányados csökkent ($p < 0,01$), és a deceleratio idő (DT) megnyúlt ($p < 0,001$) a kontroll csoport értékeihez viszonyítva. A Tei index a globális bal kamra funkció károsodását mutatta. A jobb kamrai Tei index a PAH-al szövődött MCTD-s betegekben globális jobb kamra funkció csökkenést jelzett (Tei index: MCTD-PAH: $0,36 \pm 0,07$, MCTD-PAH nélkül: $0,28 \pm 0,04$, $p < 0,001$). A PAH nélküli MCTD-s csoportban a jobb kamrafunkció nem különbözött a kontroll csoporttól.

Az MCTD-s betegekben bal kamra diasztolés funkciózavar jeleit észlelték. Az eredményeik azt mutatják, hogy a globális bal kamrai funkciózavar nem a kezelés, hanem az alapbetegség, az MCTD következménye. A PAH-al szövődött MCTD-s betegekben a korábban tartósan fennálló jobb kamrai nyomásfokozódás következményeit jelzi a jobb kamrai funkciózavar, melynek jelei tartósan megmaradnak. A szöveti Doppler technika alkalmas arra, hogy a még tünetmentes állapotban lévő, de a myocardium károsodás jeleit mutató betegeket kiszűrje.

KULCSSZAVAK: kevert kötőszöveti betegség, pulmonalis artériás hypertensio, diasztolés funkciózavar, szöveti doppler

DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY IN MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

The authors examined the function of the right and the left ventricle in mixed connective tissue disease by Doppler echocardiography. Earlier, temporary pulmonary arterial hypertension was proved in 20 out of 51 patients. No survey has yet been performed in MCTD patients with the application of Doppler echocardiography and tissue Doppler technique.

In 20 cases out of the 51 MCTD patients, pulmonary arterial hypertension (PAH) occurred in the past two years. Diameters of the right and left ventricle, systolic and diastolic blood pressure were measured both in the 51 MCTD patients and in the 30 control subjects (mean age: 54.8 ± 6.2 years in MCTD and 54.2 ± 8.8 years in control subjects). For judging the global ventricle functions, the myocardial performance index (MPI) was used, according to Tei's description which means the ratio of the sum of the isovolumetric contraction and relaxation time and the ejection time (ET). Beside the pulse corticosteroid (KS), the 20 patients with MCTD and PAH took cyclophosphamide for one year. Out of the 31 patients with MCTD but without PAH 12 was treated with sulphasalazin, 5 with the combination of KS and methotrexate and 14 received non-steroid anti-inflammatory drugs.

In the 51 MCTD patients (20 MCTD and PAH, 31 MCTD without PAH), diastolic function disorder was detected in the left ventricle: the diastolic Ee/Aa velocity quotient of the lateral mitral annulus decreased ($p < 0.01$) and the deceleration time lengthened ($p < 0.001$), compared with the values of the control group. Tei index showed the damage of the global ventricle function.

Tei index for the right ventricle indicated global right function loss in MCTD patients complicated with PAH (Tei index: 0.36 ± 0.07 in MCTD with PAH and 0.28 ± 0.04 in MCTD, without PAH, respectively, $p < 0.001$). In the group of patients with MCTD without PAH the right ventricle function did not differ from that of the control group.

Signs of left ventricle diastolic function disorder were observed in patients with MCTD. Results suggest that global left ventricle function loss is the consequence of the disease itself and not that of the treatment. In patients with MCTD complicated with PAH, signs of right ventricle function loss remained permanently.

KEY-WORDS: Mixed connective tissue disease, Pulmonary arterial hypertension, Diastolic function disorder, Tissue Doppler technique

Bevezetés:

A kevert kötőszöveti betegség (MCTD) több szerv károsodását okozó krónikus gyulladással járó autoimmun kórkép [1, 2]. Cardialis érintettsége az MCTD-s betegek 20-30%-ának van [3-7]. *Langley és mtsai* [4] pericarditist az MCTD-s betegek 30%-ában észleltek, *Alpert és munkacsoportja* [5] mitralis prolapsus szindrómát 26%-ban, *Rebollar és mtsai* [6] 113 MCTD-s beteget vizsgálva 20%-ban talált vezetési zavart. A pleurális folyadék megjelenése MCTD-ben viszonylag ritka, a Mayo Klinika 81 MCTD-s betegéből 6%-ban észlelték [7]. A pleurális folyadék megjelenése gyakran az alapbetegség, az arthritis, myositis fellángolását kíséri [7].

Az MCTD legsúlyosabb cardiopulmonalis szövődésének a pulmonalis artériás hipertensio (PAH), ami tricuspidalis billentyű elégtelenséggel, jobb kamrai nyomásfokozódással jár, és a betegek közel felében halálos kimenetű [7-14].

Az MCTD patomorfológiai sajátossága az obliteratív vasculopathia. MCTD-ben meghalt betegek kórszövettani feldolgozása és a biopsziás minták vizsgálata során több munkacsoport, közöttük *Alpert-, Sullivan-, Burdt-, Suzuki és mtsai* is észlelték a valamennyi szervet érintő endothel sejt proliferációt, intima hyperplasiát és media hypertrophiát. A folyamat a pulmonalis erekben, illetve a coronaria artériákban volt a legkifejezettebb, emellett a myocardiumban és perivascularisan leukocita infiltrációt mutattak ki [5, 8, 9, 10, 14, 15].

A tüdő kis és középnagy artériáiban végbemenő változások következtében a pulmonalis artériás nyomás megemelkedik, melynek mérése korábban jobb szívfél katéterezéssel történt.

Az elmúlt 5 évben mind szélesebb körben alkalmazzák a Doppler echocardiográfiát és igazolják az echocardiográfiás vizsgálat során mért nyomásértékek megbízhatóságát [16, 17].

A Doppler echocardiographia érzékeny és nem invazív módszer, azonban a pre- és az afterload változásai, ritmuszavar korlátozza a kamrai szisztolés és diasztolés funkció károsodás megítélését. Ezért a Doppler echocardiographia mellett jelenleg mind szélesebb körben a szöveti Doppler módszert használják, melynek alapja nem a véráram, hanem a myocardium mozgási sebességének vizsgálata. Használatával a szegmentális és a globális kamrafunkció is értékelhető [18, 19, 21]. A globális kamrafunkció megítélésére jól alkalmazható a Tei által leírt myocardial performance index (MPI), ami független a preload és az afterload változásaitól és a szívfrekvenciától [20]. Ez a pulzatis Doppler technikával mért kamrai be- és kiáramlási adatokból kalkulált mutató a szisztolés és a diasztolés funkció együttes jellemzésére használatos, és nagy előnye, hogy az esetleges szegmentális falmozgászavarok kevésbé befolyásolják [20, 21].

Munkánkban szöveti Doppler technikával vizsgáltuk 51 MCTD-s betegben a jobb és a bal kamra globális

lis funkcióját. *A betegeknek klinikailag sem kardiális decompensatióra, sem egyéb kardiális betegségre utaló panaszuk nem volt.* Arra kerestünk választ, hogy az MCTD mint krónikus betegség hogyan befolyásolja a myocardium funkciót. A 20, előzetesen pulmonalis artériás hipertensióval szövődött MCTD-s betegben arra voltunk kíváncsiak, hogy a pulmonalis artériás nyomásfokozódás után milyen mértékű károsodás maradt vissza a jobb szívfélben.

Betegek és módszerek:

A vizsgálatban a Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum (DEOEC) III. sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott, az autoimmun szakrendelésén járóbetegként megjelent 51 MCTD-s beteg (2 férfi és 49 nő) és 30 korban és nemből azonos (27 nő, 3 férfi) egészséges kontroll egyén adatai szerepelnek. A kontroll csoportot a DEOEC III. Belgyógyászati Klinika ambulanciáján megjelent azon betegek közül választottuk ki, akiknek csupán mozgásszervi panaszai voltak, és a vizsgálatok spondylosist igazoltak. Egyéb más panaszuk, betegségük nem volt.

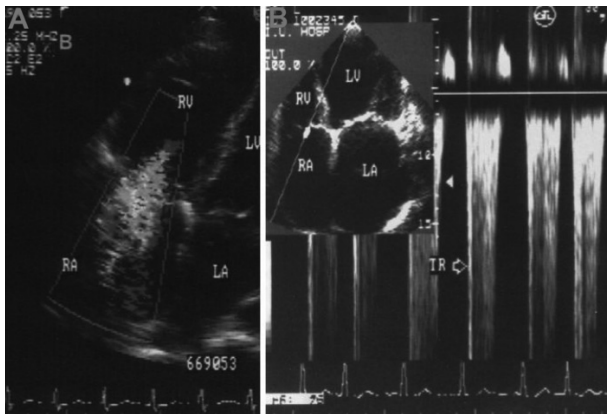
Az MCTD-t Alarcon-Segovia és Villareal kritériumtűnetei alapján diagnosztizáltuk [23]. Minden beteg megfelelt az MCTD kritériumainak.

Az MCTD-s betegek kórelőzményében szisztémás artériás hipertensio, diabetes mellitus, primer cardiomyopathia, veleszületett szívbetegség, pulmonalis fibrosis, ritmuszavar nem szerepelt. A Raynaud jelenség kezelésére alkalmazott Ca csatorna blokkoló szereket a betegek a vizsgálatot megelőző hónapban elhagyták. Interstitialis tüdőbetegséget minden beteg esetében kizártunk.

Az 51 MCTD-s betegből 31 esetében pulmonalis érintettség nem szerepelt a kórelőzmény során (MCTD PAH nélkül), és 20 beteg esetében korábban pulmonális artériás hipertensio lezajlását észleltük, 38-100 Hgmm közötti jobb kamrai nyomással. Mind a 20 beteg megfelelt a WHO által megfogalmazott diagnosztikus kritériumoknak [24].

Az echocardiographiás vizsgálatokat 2004. január 1. és 2005. június 30. között végeztük el. Ezen 18 hónap alatt a beválasztott betegeket egy alkalommal vizsgáltuk, az MCTD-s betegek vizsgálata az esedékes kontroll alkalmával történt. Az MCTD-PAH-os betegek esetében legalább egy év eltelt a PAH lezajlása és az echocardiographiás vizsgálat között (átlag: 21 ± 8.2 hónap).

A 20 PAH-al társult MCTD-s beteg a PAH kialakulásakor pulzus steroid kezelést kapott: 3 egymást követő napon 500 mg/nap methylprednisolont kaptak infúzióban, és két hónap alatt fokozatosan csökkentettük a kortikosteroid (KS) adagját a fenntartó napi 16 mg adagra. A pulzus steroid adásával egyidejűleg indítottunk 15 mg/tskg cyclophosphamidot infúzióban, amit 4 hetente ismételtünk 6 alkalommal. A kezelés legalább egy évvel a vizsgálat előtt befejeződött, és a felmérést megelőző évben a betegek cyclophosphamidot és más típusú immunszuppresszív szert nem szedtek. A KS adagját fokozatosan csökkentettük, és a vizsgálatkor 14 beteg napi 8 mg methylprednisolont, és 6 beteg nem steroid típusú gyulladásgátlót (NSAID) kapott. A 31 PAH nélküli MCTD-s betegből 12 beteg esetében alkalmaztunk sulphasalazin kezelést, 8 beteg KS és methotrexát kombináción volt, és 11 beteg állapotát NSAID adásával egyensúlyban volt.



1. ábra. A) A tricuspidalis regurgitatio kimutatása color Dopplerrel, a látható jet III fokú regurgitationak felel meg B) A jobb kamrai nyomás mérése a jet segítségével

Szöveti Doppler echocardiographia

A betegeket Hewlett Packard, Sonos 5500 típusú szívultrahang készülékkel, S4 transducerrel, standard bal oldalfekvő helyzetben vizsgáltuk, a nemzetközileg elfogadott parasternalis hossz- és harántmetszeteket, illetve a csücsi négyüregi metszetet használtuk [25, 26]. A méréseket 2-2 szív ciklus során elvégeztük, majd a kapott értékeket átlagoltuk. Meghatároztuk a bal kamrai ejekciós frakciót [25]. Csücsi négyüregi metszetben a jobb kamra középső harmadában megmértük a harántátmérő nagyságát, pulztilis Doppler technikával a tricuspidalis regurgitációs jet sebességéből a jobb kamrai szisztolés nyomást (1. ábra). Parasternalis harántmetszetben a pulmonalis regurgitációs jet sebességéből meghatároztuk diasztolés jobb kamrai nyomást, majd kiszámoltuk a jobb kamrai középnyomást. Mind a bal, mind a jobb kamra tekintetében meghatároztuk a Tei index-et, ami az izovolumetriás relaxációs idő (IVRT) és az izovolumetriás kontrakciós idő (IVCT) összegének, és az ejekciós időnek (ET) a hányadosa [(IVRT+IVCT)/ET] [20, 21]. Ezt a mutatót Poulsen és mtsa munkája [27] alapján egyszerűbben is meghatározhatjuk, az (X-ET)/ET hányados képzésével, ahol ET az ejekciós időt, X pedig a kamrai beáramlási Doppler spektrumon az A hullám végétől a következő E hullám kezdetéig terjedő időtartamot jelenti, ami az IVCT, az ET és az IVRT összegének felel meg (2. ábra).

A diasztolés funkció vizsgálatát szintén a csücsi négyüregi metszetben végeztük, a kurzort a mitralis és tricuspidalis anulusok laterális végpontjára helyezve. Paraméterként

a szöveti pulztilis Doppler technikával meghatározott mitralis és tricuspidalis anulusok korai (Ee) és késő (Aa) diasztolés sebességeit, az ebből képzett Ee/Aa hányadost, illetve a decelerációs időt (DT) használtuk.

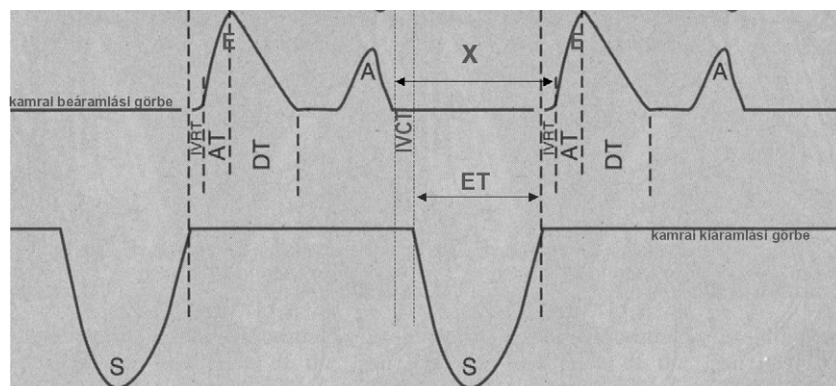
A vizsgálatok során mért értékeket átlag és szórásérték meghatározásával, kétmintás T próbával és korrelációs analízis alkalmazásával értékeltük.

Eredmények:

A vizsgált személyek demográfiai adatait, klinikai és laborparamétereit az 1. táblázat mutatja. A nyugalmi szívfrekvencia, szisztolés és diasztolés vérnyomásérték, a BMI, a szérum összcholesterin, triglicerid és éhomi glucose értékek tekintetében nem volt szigni-

	MCTD-PAH (n=20)	MCTD PAH NÉLKÜL (n=31)	Kontroll (30)
Férfi/nő arány	19/1	30/1	27/3
Átlagéletkor a vizsgálatkor (évek)	57,9 ± 10,2 (40-75)	53 ± 7 (42-71)	54,2 ± 8,8 (41-69)
Életkor az MCTD diagnosztizálásakor (évek)	36,8 ± 8,5	39,1 ± 8,9	
Követési idő (évek)	12,4 ± 5,7 (6-19)	13,2 ± 5,1 (7-23)	
BMI (kg/m ²)	22,3 ± 2,1 (18-25)	23,2 ± 1,9 (20-28)	22,8 ± 3,1 (18-28)
Frekvencia (ütés/min)	72 ± 14 (54-98)	74 ± 10 (62-89)	72 ± 12 (60-88)
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	132 ± 14 (105-148)	126 ± 10 (110-145)	126 ± 12 (110-150)
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	84 ± 8 (72-100)	82 ± 8 (68-90)	85 ± 10 (70-95)
Szérum koleszterin (mmol/l, n < 5,2 mmol/l)	5,2 ± 1,4 (3,8-7,1)	5,2 ± 1,0 (3,6-6,9)	5,1 ± 1,3 (3,6-6,7)
Szérum triglicerid (mmol/l, n < 1,7 mmol/l)	2,4 ± 0,8 (1,1-3,8)	1,7 ± 0,8 (0,9-3,2)	1,6 ± 1,2 (0,8-3,4)
Éhomi glucose (mmol/l, n < 6,0 mmol/l)	4,6 ± 0,8 (3,8-5,8)	4,8 ± 1,2 (3,6-6,1)	4,9 ± 1,1 (3,5-6,1)

1. táblázat. Az MCTD-PAH-os és nem PAH-os betegek, és a kontroll személyek demográfiai adatai, klinikai és laborparamétereit



2. ábra. A kamrai be- és kiáramlási görbék, és azok szakaszai

rövidítések:

S=kamrai kiáramlási görbe (szisztolés hullám)
E=kamrai beáramlási/diasztolés görbe első hulláma
A=kamrai beáramlási/diasztolés görbe második hulláma, a pitvari kontrakció miatt
DT=decelerációs idő
AT=accelerációs idő
IVCT=izovolumetriás kontrakciós idő
IVCT=izovolumetriás relaxációs idő
X= IVCT+ET+IVRT= a kamrai beáramlási Doppler spektrumon az A hullám végétől a következő E hullám kezdetéig terjedő időtartam
ET=ejekciós idő

A vizsgált paraméter	MCTD-PAH (n=20)	MCTD PAH NÉLKÜL (n=31)	KONTROLL (n=30)	p < 1-2	p < 1-3	p < 2-3
EF (%)	61,6±3,09 (58-68)	61,63±3,93 (50-69)	62±2,53 (58-66)	n.s.	n.s.	n.s.
TDI M anulus Ee (cm/sec ²)	10,9±1,91 (8,2-14,2)	13,6±1,51 (11,4-16,3)	14,2±2,1 (10,2-18,2)	0,007	0,002	n.s.
TDI M anulus Aa (cm/sec ²)	18,02±3,3 (12,9-24,6)	19,6±5,37 (15,2-30)	14,6±1,48 (12,2-16,3)	n.s.	0,007	0,008
TDI M anulus Ee/Aa (cm/sec ²)	0,62±0,17 (0,41-0,95)	0,73±0,21 (0,46-1,0)	0,97±0,14 (0,78-1,28)	n.s.	0,00001	0,01
BK DT (msec)	261,54±49,9 (190-360)	245,75±57,98 (150-370)	185,32±32,9 (145-240)	n.s.	0,00002	0,002
BK X (msec)	387,2±31,01 (330-440)	368,75±23,12 (310-402)	380,9±19,21 (350-410)	0,07	n.s.	n.s.
BK ET (msec)	256,23±20,8 (240-310)	267,87±21,08 (240-308)	286,81±20,52 (260-320)	n.s.	0,01	0,02
BK IVCT (msec)	53±8,08 (42-60)	40,42±7,15 (26-52)	38,27±8,11 (25-50)	0,008	0,008	n.s.
BK IVRT (msec)	82±5,29 (78-88)	63,66±7,31 (54-72)	56,72±9,47 (40-70)	0,006	0,0009	n.s.
BK Tei (X-ET)/ET	0,46±0,08 (0,34-0,58)	0,37±0,08 (0,23-0,52)	0,32±0,04 (0,27-0,42)	0,009	0,0001	0,039

rövidítések:
M anulus = mitralis anulus
TDI = tissue Doppler
imaging (szöveti Doppler)
Ee = koradiasztolés sebesség
Aa = késődiasztolés sebesség
DT = decelerációs idő
ET = ejekciós idő
IVCT = izovolumetriás
kontrakciós idő
IVRT = izovolumetriás
relaxációs idő
X = IVCT + IVRT + ET

2. táblázat. A bal kamra funkció echocardiographiás paramétereit

fikáns különbség a vizsgált csoportok között. Az átlagéletkor, és a két MCTD-s betegcsoport esetében a követési idő szintén nem különbözött.

Az echocardiographiás vizsgálatok során kapott bal kamrafunkciós értékeket a 2. táblázat mutatja. Minden vizsgált személy esetében megtartott, jó szisztolés bal kamra funkciót (EF) észleltünk (EF: MCTD-PAH: 61,6±3,09; MCTD-PAH nélkül: 61,63±3,93; kontroll: 62±2,53).

A bal kamra diasztolés funkciójának jellemzésére használatos laterális mitralis anulus diasztolés Ee/Aa sebességhányados és a decelerációs idő (DT) minden csoportban (az egészséges kontroll személyek csoportjában is), diasztolés funkciózavart igazolt. (Ee/Aa: MCTD-PAH: 0,62±0,17; MCTD-PAH nélkül: 0,73±0,21; kontroll: 0,91±0,14) (DT: MCTD-PAH: 261,54±49,4; MCTD-PAH nélkül: 245,75±57,98; kontroll: 185,32±32,9). Az Ee/Aa hányados csökkenése és a decelerációs idő megnyúlása mindkét MCTD-s betegcsoportban szignifikánsan nagyobb mértékű volt mint a kontroll csoportban (Ee/Aa: MCTD-PAH szemben kontroll p<0,0001; MCTD-PAH nélkül szemben kontroll p=0,01) (DT: MCTD-PAH szemben kontroll p<0,0001; MCTD-PAH nélkül szemben kontroll p<0,001).

Mindkét MCTD-s betegcsoportban megnyúlt izovolumetriás kontrakciós és relaxációs időt észleltünk (IVCT: MCTD-PAH: 53±8,08; MCTD-PAH nélkül: 40,42±7,15) (IVRT: MCTD-PAH: 82±5,29; MCTD-PAH nélkül: 63,66±7,31) azonban a kontrollcsoporthoz képest csak az MCTD-PAH-os csoportban volt a megnyúlás mértéke szignifikáns (MCTD-PAH szemben kontroll: IVCT: p<0,001; IVRT: p<0,001). Az MCTD-PAH-os csoport értékei a PAH nélküli MCTD-s betegek értékeihez képest

is szignifikánsan nagyobbak voltak (IVCT p<0,001; IVRT p<0,001).

A bal kamrai Tei index a kontroll csoporthoz képest mindkét MCTD-s betegcsoportban szignifikáns emelkedést mutatott (MCTD-PAH p<0,001; MCTD-PAH nélkül p<0,01), és a PAH-os csoport értékei a PAH nélküli MCTD-s betegek értékeihez képest is szignifikánsan magasabbak voltak (p<0,001).

Az echocardiographiás vizsgálatok során kapott jobb kamrafunkciós értékeket a 3. táblázat mutatja. Az MCTD-PAH-os betegcsoportban a jobb kamra méret, és a jobb kamrai nyomásértékek szignifikáns emelkedését észleltük (JK: MCTD-PAH szemben MCTD-PAH nélkül p<0,001; MCTD-PAH szemben kontroll p<0,001) (JK szisztolés nyomás: MCTD-PAH szemben MCTD-PAH nélkül p<0,01; MCTD-PAH szemben kontroll p<0,01). A laterális tricuspidalis anulus Ee/Aa sebességhányadosa és a decelerációs idő (DT) az MCTD-PAH-os betegcsoport szignifikáns jobb kamrai diasztolés funkciózavarát mutatta mindkét másik csoporthoz képest (Ee/Aa: MCTD-PAH szemben MCTD-PAH nélkül p<0,001; MCTD-PAH szemben kontroll p<0,001) (DT: MCTD-PAH szemben MCTD-PAH nélkül p<0,017; MCTD-PAH szemben kontroll p<0,001). A PAH nélküli MCTD-s betegek esetében is észleltünk enyhe jobb kamrai diasztolés funkciózavart, de az eltérés mértéke a kontrollcsoport értékeihez képest nem volt szignifikáns.

A jobb kamrai izovolumetriás kontrakciós idők tekintetében nem észleltünk szignifikáns eltérést a vizsgált csoportok között. Az izovolumetriás relaxációs idő megnyúlása és a globalis jobb kamra funkció károsodását mutató Tei index emelkedése az MCTD-PAH-os csoportban szignifikáns volt mindkét másik csoport értékeihez mérten (IVRT: MCTD-PAH szemben

A vizsgált paraméter	MCTD-PAH (n=20)	MCTD-PAH NÉLKÜL (n=31)	KONTROLL (n=30)	p < 1-2	p < 1-3	p < 2-3
JK (mm)	25,69±3,96 (20-32)	21,18±3,08 (15-28)	20,09±2,74 (16-25)	0,0001	0,0007	n.s.
Szisztolés JK-i nyomás (Hgmm)	28,07±15,7 (16-60)	18,84±4,13 (13-28)	16,7±1,79 (15-20)	0,02	0,027	n.s.
Diasztolés JK-i nyomás (Hgmm)	20,3±12,3 (10-46)	12±0,94 (11-14)	11,81±1,25 (10-14)	0,04	0,03	n.s.
JK-i középnyomás (Hgmm)	24,3±14,1 (13-53)	15,04±2,3 (12-20)	10,7±1,19 (9-13,5)	0,03	0,005	n.s.
TDI -T anulus Ee (cm/sec ²)	14,25±2,54 (10,4-18,8)	16,93±2,81 (12,2-21,3)	16,99±2,87 (13-22,8)	0,04	0,03	n.s.
TDI T anulus Aa (cm/sec ²)	21,92±1,3 (20,2-24,6)	17,95±4,24 (10,2-24,2)	15,97±3,28 (10,2-21,3)	0,01	0,0001	n.s.
TDI T anulus Ee/Aa (cm/sec ²)	0,64±0,092 (0,51-0,76)	0,97±0,25 (0,74-1,62)	1,09±0,27 (0,76-1,62)	0,001	0,0001	n.s.
JK DT (msec)	244,92±35,9 (170-290)	207,87±53,72 (100-370)	194,1±31,21 (150-250)	0,027	0,001	n.s.
JK X (msec)	380,76±23,61 (340-420)	375,83±19,28 (340-400)	377,7±36,1 (325-440)	n.s.	0,8	n.s.
JK ET (msec)	280,15±19,7 (250-312)	294,5±18,72 (260-320)	295,45±2,07 (260-330)	0,07	0,08	n.s.
JK IVCT (msec)	42,66±4,31 (36-48)	40,9±2,88 (36-46)	39,27±10,94 (25-65)	n.s.	n.s.	n.s.
JK IVRT (msec)	51,38±7,22 (42-62)	42,41±5,31 (34-50)	40,27±9,6 (25-55)	0,001	0,003	n.s.
JK Tei (X-ET)/ET	0,36±0,07 (0,25-0,52)	0,28±0,04 (0,22-0,38)	0,26±0,05 (0,2-0,4)	0,009	0,001	n.s.

rövidítések:

JK = jobb kamra
T anulus = tricuspidalis anulus
TDI = tissue Doppler imaging (szöveti Doppler)
Ee = koradiasztolés sebesség
Aa = késődiasztolés sebesség
DT = decelerációs idő
ET = ejekciós idő
IVCT = izovolumetriás kontrakciós idő
IVRT = izovolumetriás relaxációs idő
X = IVCT + IVRT + ET

3. táblázat. A jobb kamra funkció echocardiographiás paramétereit

MCTD-PAH nélkül $p < 0,001$; MCTD-PAH szemben kontroll $p < 0,001$ (Tei: MCTD-PAH szemben MCTD-PAH nélkül $p < 0,001$; MCTD-PAH szemben kontroll $p < 0,001$).

Megbeszélés:

Az MCTD-s betegek hosszú távú követése igazolta, hogy a kórlefolys nem olyan kedvező, mint azt a kezdeti leírások során feltételezték [1], és hogy a betegek életkilátásait a légzőszervi eltérések és azok kardiális szövödményei határozzák meg [7, 9]. Az egyéb poliszisztémás autoimmun betegségekhez hasonlóan az MCTD-ben is előfordul pericardialis/pleurális folyadék, pericarditis, vezetési zavarok, valvulopathiák, myocarditis, de lényegesen ritkábban mint egyéb poliszisztémás autoimmun kórképekben [4, 5, 6, 15, 22]. *Leung és mtsai* 17 MCTD-s beteget pulsatilis Doppler technikával vizsgálva a bal kamra csökkent diasztolés telődését észlelték [22]. *Alpaskan és mtsai* a Tei index meghatározásával mutatták ki a bal kamrai diasztolés diszfunkciót rheumatoid arthritises betegeknél. A jobb kamra diasztolés funkciója a rheumatoid arthritises és a kontroll személyek csoportjában nem mutatott szignifikáns eltérést [28].

Az általunk vizsgált MCTD-s betegekben (MCTD-PAH és MCTD-kontroll) mi is kimutattuk a bal szívfél diasztolés funkciózavarát, a szisztolés funkció megtartott volt.

A PAH-al szövődött MCTD-s betegekben a jobb szívfél diasztolés funkciójának károsodása szintén jelentős volt, a tüdőérintettséggel nem bíró, kontroll MCTD-s betegek csoportjában azonban nem érte el a szignifikáns mértéket.

A globális kamrafunkciót mutató Tei index mindkét MCTD-s betegcsoportban a bal kamra funkciókárosodását mutatta, de az MCTD-PAH-os csoportban a károsodás mértéke a kontroll MCTD-s betegekhez képest is jelentős volt.

A jobb kamrai Tei index az MCTD-PAH-os csoport globális jobb kamra funkció csökkenését jelezte, a tüdőérintettséggel nem bíró MCTD-s betegek esetében globális jobb kamra funkció megtartottnak találtuk. A nagy dózisú cyclophosphamid kezelés cardiotoxicus hatása ismert, de ez is korai és átmeneti hatás [29]. Az általunk alkalmazott dózisban (15 mg/ttkg/hó) azonban ilyen jellegű mellékhatás nem ismeretes, és pulsus steroid, illetve sulphasalazin kezelés esetén sem kell ezzel számolni [30]. Így az MCTD-PAH-os betegcsoportnál kimutatott mindkét szívfelet érintő diasztolés diszfunkció, és a kontroll MCTD-s betegeknél észlelt szignifikáns bal kamrai, és a jobb szívfelet érintő enyhe (a szignifikáns mértéket el nem érő) diasztolés funkciózavar az alapbetegség következményének tekinthető.

Az észlelt globális bal és jobb kamrai funkciózavar azt jelzi, hogy a krónikus gyulladásozó folyamat valamennyi szervet, így a myocardiumot is érinti, annak

ellenére, hogy a betegek klinikailag panaszmentesek. A PAH-al szövődött MCTD-s betegekben a korábban tartósan fennálló jobb kamrai nyomásfokozódás következményeit jelzi a jobb kamrai funkciózavar.

A szöveti Doppler technika alkalmas arra, hogy a még tünetmentes állapotban lévő, de a myocardium károsodás jeleit már mutató betegeket kiszűrje. Az időben kezdett terápiával a myocardium funkcióját javítani lehet.

A mindkét szívfelet érintő károsodás hátterében komplex folyamatok tétélezhetők fel, melyek között az MCTD-re jellemző obliteratív vasculopathia jelentős szerepet játszhat. Ezen folyamat a pulmonalis artériás hipertenzióban elhunyt MCTD-s betegek autopsziás mintáinak, illetve a pulmonalis hipertoniás krízisen átesett, és sikeresen kezelt betegek biopsziás mintáinak szövettani feldolgozásakor vált ismertté. *Germain és mtsai* [13], *Suzuki és mtsai* [10] az autopsziás mintákban a tüdő kisartériákban koncentrikus fibroelasztikus intima proliferációt és plexiform léziót találtak, az excentrikus intima proliferáció mellett szervült thrombusok jelenlétével. Az észlelt vasculopathia érintette a myocardiumot és a vese ereit is. *Mikami és mtsai* [14] MCTD-s betegekben, a pulmonalis hipertensio fennállásától függetlenül kimutatták az intima megvastagodását. *Sullivan és mtsai* [8] MCTD-ben meghalt betegek kórboncolása során szintén észlelték a pulmonalis erek obliteratív vasculopathiáját, akiknél korábban a pulmonalis hipertensio klinikai tünetei is fennálltak. Proliferatív vascularis elváltozást találtak a vesék, a mellékvesék, a lép és a szív koszorúerein egyaránt.

Az érobliteráció a szervezet egészét, valamennyi szerv ereit, így a tüdő, a vese a szív koszorúereit egyaránt érinti, de a klinikai kép és a prognózis tekintetében elsősorban a tüdő ereiben végbemenő változások a meghatározóak. A pulmonalis artériák vasculopathiája végül pulmonalis hipertensio és a különböző kardiális szövödmények kialakulásához vezet. Az MCTD-vel kapcsolatos halálesetek döntő többségének hátterében a pulmonalis hipertensio és annak kardiopulmonalis következményei állnak [7-14]. Az észlelt eltérések azonban reversibilisek, az érobliteráció folyamata időben alkalmazott kezeléssel visszafordítható, de a tartósan fennálló vasculopathia a későbbiek során is kimutatható maradandó elváltozásokat okozhat.

Konklúzió:

Vizsgálataink alapján úgy gondoljuk, hogy a PAH-on átesett MCTD-s betegek jelentős jobb és bal kamrai diasztolés funkció károsodást szenvednek, mely a későbbi inaktív szakban is megmarad, és a tünetmentes betegekben szöveti Doppler technikával kimutatható. Azon MCTD-s betegeknél, akik esetében tüdő-érintettség nem alakult ki, ugyancsak szignifikáns bal kamrai diasztolés diszfunkció észlelhető, ami az alapbetegség következménye. Mindezen megfigyelések

alapján az MCTD-s betegek rendszeres kardiológiai, echocardiographiás ellenőrzése feltétlenül indokolt, különös tekintettel azon betegekre, akik esetében a kórlefolyás során pulmonalis artériás hipertensio kialakulását észleljük.

Irodalomjegyzék:

- [1] Sharp G. C., Irvin W. S., Tan E. M., Gould R. G., Holman H. R.: Mixed connective tissue disease – an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to antinuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972, 52, 148-159.
- [2] Grant K. D., Adams L. E., Hess E. V.: Mixed connective tissue disease – a subset with sequential clinical and laboratory features. *J Rheumatol* 1981, 8, 587-598.
- [3] Lundberg I., Hedford E.: Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. *J Rheumatol* 1991, 18, 1511-1519.
- [4] Langley R.L., Treadwell E.L.: Cardiac tamponade and pericardial disorders in connective tissue diseases: case report and literature review. *J Natl Med Assoc* 1994, 86, 149-153.
- [5] Alpert M.A., Goldberg S.H., Singen B.H., Durham J.B., Sharp G.C., Ahmad M., Madigan N.P., Hurst D.P., Sullivan W.D.: Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation* 1983, 68, 1182-1193.
- [6] Rebollar-Gonzales V., Torre-Delgadillo A., Orea-Tejeda A., Ochoa-Perez V., Navarrete-Gaona R., Asensio-Lafuente E., Doarentes-Garcia J., Narvaes R., Rangel-Pena A.M., Hernandez-Reyes P., Oseguera-Moguel J.: Cardiac conduction disturbances in mixed connective tissue disease. *Rev Invest Clin* 2001, 53, 330-334.
- [7] Prakash U. B. S.: Pulmonary manifestations in mixed connective tissue disease. *Seminars Resp Med* 1988, 9, 318-324.
- [8] Sullivan W. D., Hurst D. J., Harmon C. E., Esther J. H., Agia G. A., Maltby J. D.: A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine* 1984, 63, 92-107.
- [9] Burdt M. A., Hoffman R. W., Deutscher S. L., Wang G. S., Johnson J. G., Sharp G. C.: Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1999, 42, 899-909.
- [10] Suzuki M., Hamada M., Sekiya M., Shigematsu Y., Go S., Hiwada K.: Fatal pulmonary hypertension in a patient with mixed connective tissue disease: report of an autopsy case. *Intern Med* 1992, 31, 74-77.
- [11] Bodolay E., Gaál J., Végh J., Soltész P., Szodoray P., Lakos G. és mtsai: Túlélés kevert kötőszöveti betegségben (MCTD). *Orv Hetil* 2002, 143, 2543-2548.
- [12] Ueda N., Mimura K., Sugiyama T., Kado T., Kobayashi K., Fukuzaki H.: Mixed connective tissue disease with fatal pulmonary hypertension and a review of literature. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1984, 404, 335-340.
- [13] Germain M. J., Davidman M.: Pulmonary haemorrhage and acute renal failure in a patient with mixed connective tissue disease. *Am J Kidney* 1984, 6, 420-424.
- [14] Mikami Y., Sawai T.: Pulmonary hypertension in autopsy cases of mixed connective tissue disease. *Ryumachi* 1993, 33, 117-124.

- [15] Lash A.D., Wittman A.L., Quismorio F.P. Jr: Myocarditis in mixed connective tissue disease: clinical and pathologic study of three cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1986, 4, 288-296.
- [16] Mukerjee D., St. George D., Knight C., Davar J., Wells A.U., Du Bois R.M., Black C.M., Coghlan J.G.: Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004, 43, 461-466.
- [17] Turiel M., Peretti R., Mornati D., Delfino L., Atzeni F., Sarzi-Puttini P.: The role of echocardiographic techniques in connective tissue diseases. *Autoimmunity Reviews*, 2005, 4, 171-177.
- [18] Waggoner A.D., Bierig S.M.: Tissue Doppler Imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographers to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2002, 17, 431-42.
- [19] Garcia M.J., Thomas J.D., Klein A.L.: New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1988, 32, 865-875.
- [20] Tei C., Dujardin K.S., Hodge D.O., Bailey K.R., McGoon M.D., Tajik A.J., Seward S.B.: Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996, 6, 838-874.
- [21] Lengyel M., Nagy A., Zorandi A.: Tissue Doppler echocardiography: a new technic to assess diastolic function. *Orv Hetil* 2002, 143, 333-339.
- [22] Leung W.H., Wong K.L., Lau C.P., Wong C.K., Cheng C.H., Tai Y.T.: Doppler-echo evaluation of left ventricular diastolic filling in patient with mixed connective tissue disease. *Cardiology* 1990, 77, 93-100.
- [23] Alarcon-Segovia D.A., Villarreal M.: Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In Kasukawa R., Sharp G.C. (eds) *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Excerpta Medica, Amsterdam 1987, 33-40.
- [24] Rich S. (ed): World Health Organisation: primary pulmonary hypertension – executive summary, World Symposium, Primary Pulmonary Hypertension, 1998, <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>
- [25] American Society of Echocardiography Committee on Standards. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989, 2, 358-367.
- [26] Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V., Jacobs A.K., Kane S., Laskey W.K.: Standardized for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 2002, 105, 539-542.
- [27] Poulsen S.H., Jensen S.E., Nielsen J.C., Moller J.E., Egstrup K.: Serial changes and prognostic implications of a Doppler-derived index of combined left ventricular systolic and diastolic myocardial performance in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000, 85, 19-25.
- [28] Alpaslan M., Onrat E., Evcik D.: Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003, 22, 84-88.
- [29] Taniguchi I.: Clinical significance of Cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Internal medicine* 2005, 2, 89-90.
- [30] Petrányi G., Dobozi A., Gergely P., Pálóczi K., Szegedi G., Szemere P.: *Klinikai Immunológia: Immunszuppresszió*. Medicina könyvkiadó, Budapest, 2000, 798-807.

Levelezési cím: Végh Judit dr., DEOECIII. sz. Belgyógyászati Klinika, 4004 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22., tel.: 52/311-097, fax: 52/314-091, email: veghju@freemail.hu

*„Amit érdemes csinálni,
azt érdemes jól csinálni.”*

Lord Chesterfield