

LÉGZŐSZERVI ELTÉRÉSEK VIZSGÁLATA
KEVERT KÖTŐSZÖVETI BETEGSÉGBEN

DR VÉGH JUDIT

DEOEC BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET
III.SZ.BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA
KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI TANSZÉK

2006

Programvezető: Prof. Dr. Szegedi Gyula akadémikus

Témavezető: Dr. Bodolay Edit DSci

I. BEVEZETÉS

A kevert kötőszöveti betegség (mixed connective tissue disease-MCTD) több szerv egyidejű károsodását okozó, krónikus gyulladással járó autoimmun kórkép. Az MCTD-t Alarcon-Segovia és Villareal kritériumtünetei alapján diagnosztizáltuk, melyek a következők:

1. Raynaud jelenség
2. kézhatóduzzanat az ujjak orsószerű megvastagodásával
3. sclerodactylia
4. polyarthrititis-polyarthralgia
5. elektromyographiával (EMG) és/vagy biopsziával igazolt myositis
6. U1-RNP elleni autoantitest jelenléte a betegek szérumában.

Az 5 klinikai tünetből 4 szervi tünet megléte mellett az anti-U1RNP antitest kimutatása alapján mondható ki az MCTD diagnózisa.

1972-ben, az MCTD első leírásakor, az MCTD-s betegek rövid távú következők légzőszervi tüneteket még nem észleltek. Az 1980-as évek elején egyértelművé vált, hogy a légzőszervi eltérések meghatározzák az életminőséget és a betegek túlélését. Az immunológiai centrumok MCTD-s betegeiben 20 és 85 % között volt a légzőszervi eltérések előfordulása. MCTD-ben a pulmonalis tünetek két leggyakoribb formája az interstitialis légzőszervi betegség (ILB) és a pulmonalis artériás hypertensio (PAH).

A PAH megjelenése az MCTD-s betegekben rendkívül gyors és progresszív lefolyású forma volt, és az esetek többségében a betegek halálát okozta.

Az MCTD mortalitása 5 és 15 % közötti 6-15 éves követési időszakban, és a halálokok között a PAH áll az első helyen, ami az MCTD-vel összefüggő halálozások felét jelenti.

OBLITERATÍV VASCULOPATHIA

Az MCTD patomorfológiai sajátossága az obliteratív vasculopathia.

Singsen és mtsai 1977-ben elsőként észlelték és írták le az MCTD-ben meghalt betegekben a proliferatív vascularis arteriopathiát. A tüdő kisartériák, arteriolák intima megvastagodása,

media hypertrophia, esetenként arteritis jellemezte az észlelt elváltozásokat. A kis pulmonalis artériák eredésénél a primer pulmonalis artériás hypertensiohoz hasonló plexiform laesiot találtak, az erek aneurismaszerű tágulatával, az ér intima és myoepithelialis sejtek proliferációjával.

Az érobliteráció valamennyi szerv, a vese-, a szív koszorúsereit, a nagyereket, a hasi aortát egyaránt érintette. A klinikai tünetek és a prognózis tekintetében azonban a tüdőben végbemenő változások voltak a meghatározóak. A kezdetben észlelt, hirtelen halállal járó esetek autopsziás mintáinak feldolgozása döntően PAH-ot igazolt a háttérében. Az obliteratív vasculopathia a különböző szervek, a vese, a vázizmok funkciózavarát okozza, és a pulmonalis artériákat érintve pulmonalis artériás hypertensio és kardiális szövődmények kialakulásához vezet.

INTERSTITIALIS LÉGZŐSZERVI BETEGSÉG

A tüdőparenchyma károsodásával járó interstitialis légzőszervi betegség (ILB) általában enyhe tünetekkel kezdődik. A mellkas Rtg felvételen látható interstitialis infiltráció kezdetben alveoláris, majd ráterjed az interstitiumra, és a későbbi stádiumban fibrózis alakulhat ki. HRCT-vel a gyulladás már a korai szakban kimutatható, ILB-re jellemző HRCT eltérés a tejüvegszerű homály. MCTD-ben a lépesmészerű rajzolattal járó, súlyos fibrózis az szisztémás sclerosissal (SSc) ellenétben ritkán alakul ki.

Az ILB diagnózisa MCTD esetén is általában a klinikai tüneteken, a tüdő funkcionális tesztek és a képalkotó vizsgálatok által kimutatott eltéréseken alapul. Amennyiben HRCT-vel az ILB diagnózisa nem egyértelmű, tüdőbiopszia végzése szükséges. MCTD-ben a poliszisztémás autoimmun kórképekhez hasonlóan a tüdőbiopsziás lelet szövettani beosztása azonos az idiopathiás interstitialis pneumoniák American Thoracic Society 2002-ben módosított klasszikációjával.

Az ILB aktív alveolaris és interstitialis gyulladást, a betegség aktivitását jelenti MCTD-ben, ami kortikosteroidok (KS) és/vagy citosztatikum adását teszi szükségessé.

A pulmonalis fibrózis kiváltásában szerepet játszó faktorok, és a kórfolyamat kialakulásának pontos mechanizmusa jelenleg még nem ismert MCTD-ben. ILB esetén az alveolo-kapilláris membrán károsodik, az alveolusok falában IgG és C3 komplement lerakódást észleltek, ami alapján nem lehet kizárni a keringő immunkomplexek patogén szerepét. A bronchoalveolaris mosófolyadékban a kemokinek, a proinflammatorikus-, fibrózist fokozó citokinek (IL-8, TNF- α , IL-1, TGF- β , PDGF) jelenléte az aktív gyulladást igazolja. Az endothelin-1 (ET-1) és a TGF- β fibrózist provokáló mediátorok, citokinek.

PULMONÁLIS ARTÉRIÁS HYPERTENSIO

A PAH az MCTD egyik legsúlyosabb, életet veszélyeztető szövődménye. Kezdetben több, hirtelen halállal járó eset hívta fel erre a figyelmet, majd az 1980-as évek közepétől a mind nagyobb számú MCTD-s beteg követésekor már nyilvánvalóvá vált, hogy a PAH az MCTD-s halálozások közel felét okozza. Nishimaki és mtsai szerint a PAH-val társult MCTD-s betegek túlélése a betegség kezdetétől számítva 4,4 év.

A PAH az MCTD-s betegek esetében nem interstitialis tüdőbetegség következtében alakul ki, hanem a tüdő vasculatura endothel sejt proliferációja, az obliteratív vasculopathia okozza a pulmonalis artériás nyomás emelkedését. MCTD-ben a PAH előfordulása kevésbé gyakori, mint az ILB, a betegek 23-50 %-ánál jelentkezik, és általában a betegség több éves fennállása után alakul ki.

Egészséges egyénekekben az artéria pulmonalis ágrendszerében alacsony nyomásértékek, és vascularis rezisztencia mérhető, és terhelés hatására sem jelentős a nyomásemelkedés mértéke. A pulmonalis artériás hypertensio diagnózisa akkor mondható ki, ha az artéria pulmonalisban a szisztolés nyomás nyugalomban 25 Hgmm, és terhelés hatására

30 Hgmm fölé emelkedik. Ha a nyomásemelkedés háttere nem ismert, az a primer-idiopathiás forma (IPAH). A betegség gyakorta más kórképekhez társultan alakul ki, ekkor elsősorban poliszisztémás autoimmun betegségek (gyakrabban SSc, MCTD, szisztémás lupus erythematosus [SLE], ritkábban rheumatoid arthritis [RA], polymyositis/dermatomyositis [PM/DM], Sjögren szindróma), portalis hypertensio, HIV fertőzés vagy különböző tárolási betegségek, esetleg toxicus hatások állnak a háttérben. A PAH előfordulása 1-2 új eset/millió lakos évente.

A poliszisztémás autoimmun kórképekhez társuló PAH klinikai, haemodinamikai és patomorfológiai jellemzőiben megegyezik az idiopathiás formával.

A PAH vezető klinikai tünetei leginkább a pulmonalis embóliához hasonlítanak. A megemelkedett pulmonalis artériás nyomás kimutatására még ma is a jobb szívfél katéterezés a „gold standard,” módszer, de az utóbbi években a transthoracalis Doppler echocardiographiának (nem invazív módszer lévén) egyre nagyobb szerepe van a PAH korai felismerésében, a kórlefolyás, a terápia hatásosságának megítélésében. Több vizsgálatban is igazolták, hogy 45 Hgmm fölötti szisztolés artéria pulmonalis nyomás esetén az echocardiographiával mért értékek közel azonosak a jobb szívfél katéterezés során mért paraméterekkel.

PAH esetén a tüdő vasculatura egy jellegzetes, vascularis remodellingnek nevezett morfológiai változáson megy keresztül, melynek elindító tényezője, és a folyamatban szerepet játszó faktorok teljes részletességgel még nem ismertek. Provokáló tényezők a pulmonalis artériák vasoconstrictióját kiváltó hypoxaemia, mechanikai hatás vagy egyéb biokémiai faktorok (szabadgyökök, drogok, infectio[HIV], immunológiai folyamatok) egyaránt lehetnek. Az endothel sejt diszfunkció következtében a vasoconstrictiot (endothelin-1, thromboxán A, serotonin, angiotenzin konvertáló enzim) és vasodilatációt (NO, prostacyclin) szabályozó faktorok/folyamatok egyensúlya is megbomlik, illetve a proinflammatorikus,

mitogén és thrombogén mechanizmusok kerülnek előtérbe. Kialakulnak a PAH fő patomorfológiai jellegzetességei, a plexiform laesio, az intima hyperplasia, az endothelsejt proliferatio és a media hypertrophia. Jellemző elváltozás a lokális thrombusképződés, amit a felszabaduló thrombogén faktorok, következményes thrombocyta aktiváció eredményez, de az esetleg jelen lévő antiphospholipid antitesteknek is jelentőséget tulajdonítanak. A teljes patofiziológiai mechanizmus azonban még nem ismert, az antinuclearis antitestek, a rheumatoid faktor, az immunglobulinok és a komplement depositumok jelenléte a pulmonalis erek falában, az emelkedett serum IL-6 szint, az anti-endothel antitest jelentéte az immunológiai mechanizmusok jelentőségét sugallják a PAH kialakulásához vezető folyamatok beindulásában.

MCTD-hez társuló PAH esetére még nem rendelkezünk kidolgozott terápiás ajánlással, az idiopathiás PAH kezelése során nyert tapasztalatok az irányadók. Figyelembe véve az MCTD-PAH-os betegeknél észlelt, aktivitást mutató immunológiai eltéréseket a terápiában a KS és immunszuppresszív kezelésnek elsőrendű szerepe van.

Több esetismertetésben számolnak be sikeres kezelésről, melyek azt igazolják, hogy korai felismeréssel a PAH kialakulásában szerepet játszó folyamatok visszafordíthatók. Napjainkban az egyre kiterjedtebb vizsgálatok a PAH pathomechanizmusának pontos megismerése mellett arra irányulnak, hogy a rendelkezésre álló módszerekkel minél korábbi stádiumban ismerjük fel a pulmonalis nyomásfokozódás tüneteit.

II. CÉLKITŰZÉSEK

1. Munkánk során vizsgáltuk, hogy gondozott MCTD-s betegeinkben milyen gyakorisággal jelentkeztek légzőszervi eltérések, és azok hogyan befolyásolták a kórlefolyást és a túlélést.
2. Törekedtünk az ILB és a PAH korai diagnosztizálására, és erre megfelelő vizsgálóeljárások alkalmazására.
3. Elemeztük az MCTD-s betegekben a két leggyakoribb légzőszervi eltérés, az ILB és a PAH klinikai és immunológiai sajátosságait.
4. Összehasonlítottuk a PAH-val szövődött MCTD-s betegek és a PAH nélküli MCTD-s betegek klinikai és immunszerológiai jellemzőit.
5. Vizsgáltuk a betegek szérumában az endothel sérülésre/aktivációra utaló eltéréseket, és összefüggést kerestünk azok jelenléte és a kialakuló vascularis károsodás között.
6. Megkíséreltük elemezni az immunológiai folyamatok szerepét a PAH patomechanizmusában.
7. Kíváncsiak voltunk, hogy az MCTD mint krónikus betegség hogyan befolyásolja a myocardium funkciót, illetve, hogy a pulmonalis artériás nyomásfokozódás után milyen mértékű károsodás marad vissza a jobb szívfélben.
8. Vizsgáltuk, hogy MCTD-s betegeknél jelentkező ILB és PAH esetén milyen az alkalmazott terápia hatékonysága, illetve törekedtünk egy egységes terápiás protokoll kidolgozására.

III. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

1. Betegek

A DOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1979 és 2002 között diagnosztizált és gondozás alatt álló 179 MCTD-s beteg adatait elemeztük.

Az MCTD-t Alarcon-Segovia és Villareal kritériumtünetei alapján véleményyeztük.

A myocardium funkció vizsgálatához a kontroll csoportot a III. sz. Belgyógyászati Klinika belgyógyászati ambulanciáján megjelent azon betegek közül választottuk ki, akiknek csupán mozgásszervi panaszai voltak, és a vizsgálatok spondylosist igazoltak. Cardiovascularis eltérése a kontroll csoportként választott betegeknek nem volt.

2. Módszerek

Az MCTD-s betegeket 4 havonta ellenőriztük az autoimmun járóbeteg szakrendelésen. Minden betegnél évente történt mellkas Rtg, légzésfunkciós teszt, Doppler echocardiographia és nagy felbontóképességű CT (HRCT) vizsgálat. A vizitek alkalmával a fizikális státusz rögzítése mellett meghatároztuk a vörösvértest süllyedést, vérképet, vese-májfunkciót és az immunszerológiai paramétereket.

ILB jelentkezésekor a HRCT-t, a légzésfunkciós teszteket (FEV1, TLC, DLCO), a mellkas felvételt, electrocardiographiát a./az ILB akut szakában, b./a kezelést követően 6 hónappal, valamint c./az akut szak észlelését követően négy év múlva megismételtük.

PAH észlelésekor mértük az artériás vérgázt, elvégeztük a transthoracalis echocardiographiát, a pulmonalis funkciós teszteket, a tüdő diffúziós kapacitásának vizsgálatát (DLCO), és meghatároztuk az immunszerológiai paramétereket. A PAH-al szövődött MCTD-s betegekben a pulmonalis embolia kizárására ventilációs/perfúziós tüdőszcintigráfia és intersticiális tüdőbetegség kizárására HRCT is történt.

A betegek vérmintáit -70 °C-on tároltuk a felhasználásig.

Az összesített károsodási indexet az American College of Rheumatology (ACR) ajánlása alapján határoztuk meg.

Az echocardiographiás vizsgálatok során a szokásos paraméterek meghatározása (szívüregek mérete, szisztolés bal kamra functio, falmozgászavarok, billentyűk vizsgálata) mellett a kamrák diasztolés funkcióját és a globális kamrafunkciót is vizsgáltuk. 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 alkalmazzák mind szélesebb körben a szöveti Doppler módszert, melynek alapja nem a véráram, hanem a myocardium mozgási sebességének vizsgálata. Használatával a szegmentális és a globális kamrafunkció is értékelhető. A globális kamrafunkció megítélésére jól alkalmazható a Tei által leírt myocardial performance index (MPI), ami a kamrai be- és kiáramlási adatokból kalkulált mutató, a szisztolés és a diasztolés funkció együttes jellemzésére használatos. Nagy előnye, hogy független a preload és az afterload változásaitól, és a szívfrekvenciától.

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 $[(IVRT+IVCT)/ET]$. A diasztolés funkció vizsgálatára a mitralis és a tricuspidalis anulusok korai (Ee) és késő (Aa) diasztolés sebességeit, az ebből képzett Ee/Aa hányadost, illetve a decelerációs időt (DT) használtuk.

Tüdőbiopszia öt betegben történt, akikben nem volt egyértelmű HRCT-vel az ILB diagnózisa. A tüdőbiopsziás lelet szövettani beosztása az idiopathiás interstitialis pneumoniák American Thoracic Society 2002-ben módosított klasszifikációja alapján történt.

Immunszerológiai vizsgálatok

Az *antinukleáris antitestek* (ANA) kimutatása HEp2 sejtvonalon indirekt immunfluoreszcenciával történt. Az *autoantitesteket* (anti-ENA, anti-RNP, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, anti-Jo1, anti-Scl70, anti-DNS, anti-cardiolipin [anti-CL] antitesteket) ELISA módszerrel határoztuk meg (Pharmacia & Upjohn, Diagnostic GmbH, Freiburg, Germany és Cogent Diagnostics, Edinburgh, UK).

Von Willebrand Faktor Antigén (vWF Ag) szintet a thrombocyta szegény plazmából immunturbidimetriás módszerrel vizsgáltuk.

Az *endothel sejt elleni antitestek* (AECA) vizsgálata humán köldökzsinór véna endothel sejten történt, korábban leírt módszerünk alapján.

A *szérum thrombomodulin* (TM) szint meghatározást enzim immunoassay-vel végeztük (Diagnostica Stago France).

A szérum *IL-6 citokin* szint mérésére ELISA technikát használtunk (OptEIA™ system, Pharmingen, San Diego, CA, USA).

Statisztikai analízis

A kiértékelést SAS™ for Windows Tm 6.11 software segítségével végeztük. Az adatokat leíró analízissel elemeztük (esetszám, átlagérték, standard deviáció: SD). A csoportok összehasonlítása kétmintás t-próbával, Fischer féle exact teszttel, ANOVA-val történt. A túlélést Kaplan-Meier módszere szerint határoztuk meg. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

IV. EREDMÉNYEK, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

A 179 MCTD-s betegből 53,6 %-ban (96 beteg) észleltünk ILB-t. Az ILB leggyakrabban az MCTD fennállásának 5-8. éve között jelentkezett, és az MCTD korai szakában jelentkező ILB esetében szignifikánsan nagyobb volt a recidíva hajlam.

A 179 MCTD-s betegből 25 esetben (13,9%) igazoltunk PAH-ot a kórlefolyás során. Az MCTD diagnosztizálását megelőzően a betegeinknél PAH-ra utaló korábbi anamnesztikus adat nem volt. Leggyakrabban a betegség 6-10 éves fennállása után alakult ki PAH betegeinknél.

Az eredményeink alapján nagy MCTD-s betegcsoport hosszú távú követésével bizonyítottuk, hogy a tüdő érintettsége a betegek több mint a felében jelentkezik.

ILB kialakulását betegeink 53,6%-ában észleltük, PAH betegeink 13,9%-ánál jelentkezett, és a légzőszervi eltérés leggyakrabban az alapbetegség, az MCTD fennállásnak 5. éve után alakul ki.

Az akut szakban készült HRCT-n a 96 ILB-s beteg közül 75-ben (78,2 %) finom foltos homály látszott, 21 betegben (21,8 %) az alveolitis mellett már kezdődő fibrózis jelei is mutatkoztak. A kezelést követő hat hónap múlva 67 betegben (69,8 %) az eltérések regrediáltak, 15 betegben (15,6 %) kezdődő fibrózis jelei mutatkoztak, 13 esetben (13,5 %) manifeszt fibrózis maradt vissza. Parenchyma pusztulással járó ún. lépesméztüdő mindössze 1 betegben (1,6 %) alakult ki. Négy évvel az első alveolitises szakot követően megismételve a HRCT-t, a közben lezajlott recidívák ellenére finom foltos homály fibrózis jeleivel csak 27 betegnél volt kimutatható (28,1 %).

Az alkalmazott pulmonalis funkciós tesztek (forszírozott kilégzési térfogat-FEV1, teljes tüdő kapacitás-TLC, vitálkapacitás-VC, szénmonoxid diffúziós kapacitás-DLCO) közül a diffúziós zavart legérzékenyebben a DLCO jelezte.

Az öt betegben végzett tüdőbiopszia a szokványos interstitialis pneumonitis szöveti jellemzőit mutatta. Az interalveolaris septumokban változó intenzitásban limfocitákból és plazmasejtekből álló infiltráció volt jelen, az alveoláris epithel sejtekben IgM és C3 komplement lerakódást mutattunk ki.

A HRCT megbízható módszer az alveolitisek korai felismerésére és diagnosztizálásra. Amennyiben a diagnózis nem egyértelmű, el kell végezni a tüdőbiopsziát. A diffúziós zavart a tüdő funkcionális tesztek közül legérzékenyebben a DLCO jelezte.

Az ILB-vel szövődött MCTD-s betegek szérumában kórosan magas volt az anti-U1RNP koncentrációja, ami a 6 hónapos kezelést követően szignifikánsan csökkent. Nem volt szignifikáns különbség a kezelt ILB-s MCTD-s betegek és a nem ILB-s MCTD-s betegek anti-U1RNP szérum koncentrációja között.

Az MCTD-ILB-s betegeink esetében az ILB igazolásakor 2 mg/tskg/nap i.v. methylprednisolon kezelést indítottunk. 51 betegben nem volt elegendő a KS kezelés, a KS kezelés kezdetét követően két héttel a láz, a nyugalmi dyspnoe, a gyorsult vörösvértest süllyedés megmaradt, így a 3. héttől ezen 51 betegnél a KS-ot cyclophosphamid adásával egészítettük ki (cyclophosphamid 2 mg/tskg/nap per os vagy 15 mg/tskg infúzióban, 6 alkalommal).

A KS és immunszuppresszív kezelést követően a betegek szérumában csökkent a kórosan magas immunkomplexek (IC) szintje, az össz haemolitikus komplement aktivitás emelkedett, és a C3 komplement értékek is normalizálódtak.

MCTD-hez társult ILB-ben KS és citosztatikum kombinációját kell alkalmazni.

Az időben alkalmazott kezelés mellett az ILB-vel szövődött MCTD viszonylag jó prognózisú, a betegek negyedében alakult ki basalisan jelentkező mérsékelt fokú fibrózis.

Polyarthrititis, Raynaud jelenség, myositis, nyelőcső motilitászavar, glomerulonephritis előfordulása azonos volt az MCTD-PAH-os és a PAH nélküli MCTD-s betegek csoportjában. Serositisek és bőrtünetek, erythema, fotoszenzitivitás, hypo-hyperpigmentáció, teleangiectasia megjelenése gyakoribb volt az MCTD-PAH-os betegekben. Antiphospholipid szindróma artériás vagy vénás thrombosis jelentkezésével gyakoribb volt az MCTD-PAH-os betegekben (24 %), mint a PAH nélküli csoportban (17%), de az eltérés nem volt statisztikailag szignifikáns.

PAH-val szövődött MCTD-ben a betegség fennállása során kialakult szervi eltérések száma gyakoribb és súlyosabb volt, mint a PAH nélküli MCTD-ben.

A 25 PAH-os betegünk közül 11 esetében történt jobb szívfél katéterezés. A jobb kamrai nyomásértékek azonosak voltak a Doppler echocardiographiával kapott értékekkel, és a PAH-os betegek követése, a terápiára adott válasz megítélése is Doppler echocardiographiával történt. A systolés pulmonalis artériás nyomás a PAH észlelésekor szignifikánsan magasabb volt azokban a betegekben, akik meghaltak ($p < 0,001$).

A PAH észlelésekor pulsus kortikosteroid kezelést alkalmaztunk. Az 5 elhunyt beteg 100-200 mg/nap, a 20 jelenleg is élő beteg 3 egymást követő napon 500 mg/nap iv. methylprednisolont kapott infúzióban, és két hónap alatt fokozatosan csökkentettük a KS adagját a fenntartó napi 16 mg adagra. A pulzus KS adásával egyidejűleg indítottunk 15 mg/tskg cyclophosphamidot

infúzióban, emellett kombinált vazodilatátor kezelést, és a lokális thrombus képződés kivédésére alacsony molekulásúlyú heparint, majd tartósan acenocumarolt adtunk.

A jelenleg is élő 20 beteg esetében a kezelést követő 8. héten a pulmonalis artériás nyomás szignifikánsan csökkent.

Az MCTD-s betegekben az echocardiographiának alapvető helye van a gondozásban, a PAH korai felismerésében és a terápia monitorozása során.

MCTD-hez társuló PAH esetén a korai felismeréssel és komplex kezeléssel (KS, citosztatikum, vazodilatátor és anticoaguláns kezelés) a folyamat javítható vagy megállítható, a pulmonalis nyomás csökkentésével a betegek állapota jelentősen javult.

Az MCTD-PAH-os betegek csoportjában az U1RNP autoantitestek szérumkoncentrációja magasabb volt, gyakoribb volt az AECA jelenléte, és több betegben volt magasabb a szérum TM és a vWFAg szint, mint a PAH nélküli MCTD-s betegekben. Az AECA, a TM és a vWFAg átlagos szérum koncentrációja is szignifikánsan magasabb volt az MCTD-PAH-os csoportban, mint a PAH nélküli MCTD-s betegekben ($p < 0,001$).

Az MCTD-PAH-os betegek szérumában nagyobb arányban találtunk anti-CL IgM típusú antitestet, az akut gyulladást jelző IL-6 emelkedett szérumszintje is szignifikánsan magasabb volt, mint a PAH nélküli MCTD-ben ($p < 0,001$).

Pozitív korrelációt találtunk a PAH-os betegek szérumában az endothel sejt elleni antitest és a vWFAg szérumszintek ($r = 0,550$), valamint az endothel sejt elleni antitest és a TM szérumkoncentrációja között ($r = 0,466$).

Az endothel sejt elleni antitestek jelenléte és szérum koncentrációja és a vWFAg szint, valamint az endothel sejt elleni antitestek és a TM szérumszintek között

észlelt összefüggés felveti a lehetőségét, hogy az endothel sejt elleni antitestek jelenlétének szerepe van a PAH patomechanizmusában.

Négy nőbeteg esetében mind ILB, mind pedig PAH is lezajlott a kórtörténet során. Minden esetben elsőként az ILB tüneteit észleltük az MCTD fennállásának 2-4. éve között. Két beteg esetében történt tüdőbiopszia, a szövettani kép mindkét esetben a szokványos interstitialis pneumonitisnek felelt meg. A négy betegben a PAH az ILB lezajlása után 1-2 éven belül alakult ki. A PAH tünetei hirtelen kezdődtek tachycardiával, 2 betegben cardialis elégtelenséggel, magas (44-83 Hgmm-es) pulmonalis artériás nyomással. Egy betegben sem volt bizonyítható, hogy pulmonalis fibrózis lenne a PAH kiváltó oka. A HRCT lelet egy betegben jelzett mérsékelt fokú bazális fibrózist. A PAH kezelésére az immunszuppresszív szerek (KS és cyclophosphamid) mellett prostacyclin analógot, NO-t, LMWH-t, majd tartósan acenocumarol terápiát kezdtünk. A kezelés eredményes volt, jelenleg mind a négy betegünk él.

Az interstitium és a tüdő vasculatura együttesen is károsodhat, és amennyiben az ILB után nem alakul ki fibrózis, a PAH kezelése sikeres lehet.

A 179 MCTD betegből 12 beteg (6,7%) halt meg, a betegek (prognosztizált) 5 éves túlélése 96,4%, 10 éves túlélése 93,9%, 15 éves túlélés 89,6%.

A 12 meghalt betegből 5 (42%) esetében PAH okozta a halált.

A 25 PAH-os betegből 20 jelenleg is él. Az MCTD-PAH-os betegek prognosztizált 5 éves túlélése 86,74%, 10 éves túlélése 73,39%. A PAH-val járó esetekben a túlélés valószínűsége szignifikánsan rosszabb, mint a PAH nélküli betegek esetében ($p < 0,001$).

MCTD-s betegeinknél a PAH a leggyakoribb halálok. PAH-al társult MCTD-ben a túlélés valószínűsége csökken.

Minden vizsgált személy esetében (51 MCTD-s és 30 egészséges kontroll) megtartott, jó szisztolés bal kamra funkciót (EF) észleltünk.

A bal kamra diasztolés diszfunkcióját minden csoportban (MCTD-PAH-os, MCTD-PAH nélkül és kontroll) kimutattuk, de ez mindkét MCTD-s betegcsoportban szignifikánsan nagyobb mértékű volt mint a kontroll csoportban.

A bal kamrai Tei index mindkét MCTD-s betegcsoportban szignifikáns emelkedést (globalis kamrafunkció károsodást) mutatott a kontroll csoporthoz képest, és a PAH-os betegek értékei a PAH nélküli MCTD-s betegek értékeihez képest is szignifikáns magasabbak voltak.

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. A PAH nélküli MCTD-s betegek esetében is észleltünk enyhe jobb kamrai diasztolés funkciózavart, de az eltérés mértéke a kontroll csoport értékeihez képest nem volt jelentős.

A globális jobb kamra funkció károsodást mutató Tei index emelkedése az MCTD-PAH-os csoportban szignifikáns mértékű volt mindkét másik csoport értékeihez képest.

Vizsgálataink azt igazolják, hogy a PAH-on átesett MCTD-s betegek jelentős jobb és bal kamrai diasztolés funkciókárosodást szenvednek, mely tartósan fennáll a későbbi inaktív szakban is, és szöveti Doppler technikával kimutatható a klinikailag tünetmentes betegekben.

Azon MCTD-s betegeknél, akiknél légzőszervi érintettség nem alakult ki, ugyancsak jelentős bal kamrai diasztolés diszfunkció észlelhető, ami az alapbetegség, az MCTD következménye.

Megfigyeléseink alapján az MCTD-s betegek rendszeres kardiológiai, echocardiographiás ellenőrzése feltétlenül indokolt, különös tekintettel azon betegekre, akikben a kórlefolyás során pulmonalis artériás hypertensio alakult ki.

Az MCTD-s betegek kezelése és vizsgálata csak komplex ellátással, megfelelő diagnosztikus és terápiás feltételek mellett végezhető.

Közlemények:

1. Bodolay E, Lakos G, Kiss E, **Végh J**, Soltész P, Muszbek L, Szegedi Gy:
Antifoszfolipid antitestek kevert kötőszöveti betegségben. Allerg Klin Immunol 2000;
3: 54-58.
2. Bodolay E, Gaál J, **Végh J**, Soltész P, Szodoray P, Lakos G, Nemes Z, Dezső B,
Szegedi Gy: Túlélés kevert kötőszöveti betegségben. Orv Hetil 2002; 45: 2543-2548.
3. **Végh J**, Soós Gy, Dévényi K, Csípő I, Dezső B, Soltész P, Zeher M, Szegedi Gy,
Bodolay E: Kevert kötőszöveti betegségben jelentkező pulmonalis artériás hipertensio
sikeres kezelése prostacyclinnel. Magy Rheum 2005; 46: 25-30.
4. **Végh J**, Szilasi M, Soós Gy, Dévényi K, Dezső B, Zeher M, Szegedi Gy, Bodolay E:
Interstitialis légzőszervi betegség kevert kötőszöveti betegségben. Orv Hetil 2005;
146(48): 2435-43.
5. Bodolay E, Szekanecz Z, Devenyi K, Galuska L, Csipo I, **Vegh J**, Garai I, Szegedi G:
Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD)
Rheumatology 2005; 44(5): 656-661.
(IF: 4,102)
6. Bodolay E, Szekanecz Z, **Vegh J**, Szegedi G: Mixed connective tissue disease: should
the diagnosis be more restrictive?: replay. Rheumatology 2005; 44(11): 1466-7.
(IF: 4,102)
7. **Vegh J**, Soos G, Csipo I, Demeter N, Thomas B, Dezso B, Zeher M, Devenyi K, Gaal
J, Szegedi G, Bodolay E: Pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue
disease: succesful treatment with Iloprost. Rheumatol Int. 2006; 26(3): 264-9.
(IF: 1,038)
8. **Végh J**, Hegedűs I, Soltész P, Zeher M, Szegedi Gy, Bodolay E: Doppler
echocardiographiás vizsgálatok kevert kötőszöveti betegségben Magy Rheum 2006;
47: 24-30.

9. **Vegh J**, Szodoray P, Kappelmayer J, Csipo I, Udvardy M, Lakos G, Aleksza M, Soltesz P, Szilagyi A, Zeher M, Szegedi G, Bodolay E: Clinical and immunological characteristics of mixed connective tissue disease (MCTD) associated with pulmonary arterial hypertension (PAH) (Scand J Immunol in press)

(IF:1,912)

10. **Vegh J**, Hegedus I, Szegedi G, Zeher M, Bodolay E: Diastolic function of the heart in mixed connective tissue disease (MCTD) (Clin Rheum in press)

(IF:1,154)

11. **Végh J**, Csípő I, Aleksza M, Zeher M, Szegedi Gy, Bodolay E: Pulmonalis artériás hypertensio kevert kötőszöveti betegségben (Magy Immunol in press)

