

Plućne manifestacije sistemskih bolesti vezivnog tkiva

Specijalizant: dr Aljoša Čegar

Mentor: prof. dr sc. med. Mirko Stanetić

- ▶ Vrlo česta plućna manifestacija oboljenja vezivog tkiva su INTERSTICIJALNA PLUĆNA OBOLJENJA. Ovaj termin podrazumijeva heterogenu grupu parenhimatoznih plućnih oboljenja. Uglavnom se prezentiraju kao **difuzno alveolarno oštećenje ili neki oblik intersticijalne pneumonije**.
- ▶ Poredano po učestalosti, najčešće se javljaju kod sistemske skleroze, reumatoidnog artritisa, poli/dermatomiozitisa, sistemskog eritematoznog lupusa, te miješane i nediferencirane bolesti vezivnog tkiva.
- ▶
- ▶ Imaju slične radiološke, patološke i kliničke manifestacije. Dijagnoza se postavlja na osnovu **kompjuterizirane tomografije visoke rezolucije (engl. *high-resolution computed tomo-graphy - HRCT*), plućnih funkcionalnih testiranja i biopsije**. Uzimanjem uzoraka trebamo isključiti infektivne uzroke.
- ▶ Najozbiljnija plućna manifestacija kod bolesti vezivnog tkiva su vaskulitisi pluća. Oni uzrokuju značajan pad preuzimanja kisika i vrlo često uzrokuju arterijsku plućnu hipertenziju. Javljaju se kod 5% bolesnika sa bolestima vezivnog tkiva.
- ▶ Recidivirajuće plućne infekcije najčešći su plućni komorbiditet kod bolesti vezivnog tkiva. Mogu biti posljedica ozljede pluća u sklopu osnovnog oboljenja, uzrokovane aspiracijom želučanog sadržaja ili biti nuspojava često korištene sistemske imunosupresivne terapije. Povećana je incidenca tuberkuloze i ozbiljnih plućnih infekcija kod ovih bolesnika.

Učestalost plućnih manifestacija kod najčešćih oboljenja vezivnog tkiva

Oboljenje	Intersticijalna plućna oboljenja	Pneumonije	Serozitis	Plućna arterijska hipertenzija	Hemoragija	Bronhiolitis
Reumatoidni artritis	+++	+++	+++	++	+	++
Sistemska skleroza	++++	++	++	++++	+	++
Poli(dermato)miozitis	++++	+++	++	++	+	++
Sistemiški eritematozni lupus	++	+++	++++	+++	+++	+
Sigrenov sindrom	+++	++	++	+	+	++
Ankilozirajući spondilitis	++	+	+	+	+	+
Relapsirajući polihondritis	+	+	+	+	+	++++

(+) veoma rijetko; (++) rijetko; (+++) često; (++++) veoma često

Reumatoidni artritis

Učestalost i etiologija.

Plućna oboljenja su vodeći uzrok mortaliteta bolesnika sa reumatoidnim artritismom. U toku bolesti mogu nastati

- ▶ Pleuritis
- ▶ Pleuralni eksudat (limfocitni sa niskom glukozom i niskim pH),
- ▶ Plućna fibroza
- ▶ Pulmonalni nodusi
- ▶ Organizirajuća pneumonija
- ▶ Obliterativni bronhiolitis
- ▶ Vaskulitis.

Ponekad može smetnje kod disanja napraviti krikaritenoidni artritis.

- ▶ intersticijalna plućna oboljenja mogu nastati
- zbog istog primarnog autoimunog mehanizma, koji dovode i do reumatoidnog artritisa. U bronhoalveolarnom lavatu (BAL) u tom slučaju se nađu povišene CD8(+) i CD4(+) / CD28(-) IFN- γ subpopulacije T limfocita. Liječenje osnovnog oboljenja istovremeno predstavlja i tretman plućne fibroze .
- Drugi uzrok su nuspojava lijekova koji se koriste u reumatologiji (metotreksat, sulfasalazin, penicilamin, ciklofosamid...). U BAL-u se nađe neutrofilija i netipični pneumociti tipa 2, kad se radi u toksičkom djelovanju lijekova ili infekciji zbog imunske supresije, ili limfocitoza sa sniženim omjerom CD4 / CD8 uz eozinofiliju kod reakcija preosjetljivosti na lijek. U tretmanu prevashodno treba izostaviti uzročni agens.
- Težina intersticijalnih plućnih promjena ne korelira sa težinom reumatoloških znakova i simptoma, trajanjem reumatoidnog artritisa, niti sa promjenama seroloških parametara (reuma faktor, C-reaktvi protein, sedimentacija eritrocita, anticitrulinska antitijela).

Dijagnoza se potvrđuje HR-CT-om (zadebljanje bronhijalnih zidova, dilatacija bronhija, mikronoduli i opaciteti, pleuralni izliv). Svim bolesnicima je neophodno uraditi:

- ▶ ispitivanje plućne funkcije (spirometrijsko testiranje) - utvrđuje se funkcionalni stepen uznapređovalosti oboljenja;
- ▶ potrebno je isključiti infektivni razlog plućnih promjena
- ▶ bronhoskopski pregled - radi uzmanja bronhoalveolarnog lavata za imunološke i druge analize (citološka/patohistološka i mikrobiološka testiranja);
- ▶ imunološku (protočno-citometrijsku) analizu bronho-alveolarne tekućine - daju odgovore o uzrocima alveolitisa.
- ▶ Biopsija pluća može dati odgovor o stepenu alveolitisa i uznapređovalosti fibroznih promjena), ali često ne daje značajnije informacije o etiologiji oboljenja.

Tretman

- ▶ U terapiji se koriste sistemski kortikosterodi (visoke doze 3-6 mjeseci, a zatim smanjiti dozu), ponekad u kombinaciji sa imunosupresivnim lijekovima (azatioprin ili ciklofosfamid). Kod pacijenata u respiracijskoj insuficienciji primjeni se liječenje kiseonikom. Sve bolesnike sa reumatoidnim artritisom koji razvijaju plućnu fibrozu treba prevesti na terapiju biološkim lijekovima (Tocilizumab, Mabthera). Ovi lijekovi u dosadašnjoj kliničkoj primjeni nisu pokazali značajnije neželjene pojave vezane za respiratorni system. Transplantacija pluća je opcija za manji broj bolesnika.

Svim bolesnicima treba napraviti:

- ▶ radiološki pregled grudnog koša svakom bolesniku jednom godišnje
- ▶ procjenu znakova i simptoma plućne hipertenzije
- ▶ kod bolesnika koji razviju određene respiratorne tegobe, inicijalno HR-CT i ispitivanje plućne funkcije spirometrijom i mjerenjem difuzijskog kapaciteta.
- ▶ kod bolesnika koji primaju potencijalno toksičnu terapiju, HR-CT na početku tretmana, a zatim rentgensko praćenje, Ako se pojave simptomi, uradi se kontrolni HR-CT sa niskom dozom zračenja.

Prognoza. Prosječno 5-godišnje preživljenje oboljelih od reumatoidnog artritisa sa plućnom fibrozom iznosi 30-50%. Bronhiohilitis se znatno rjeđe javlja u odnosu na intersitijalna oboljenja, ali ima vrlo visoku stopu mortaliteta.

Sistemi eritematozni lupus

- ▶ U sistemskog eritematoznom lupusu najčešće plućne manifestacije su respiratorne infekcije (45% bolesnika), pleuritis (30% bolesnika) i alveolarno krvarenje (5-15% bolesnika). Intersticijalna plućna oboljenja manje su česta nego kod drugih bolesti vezivnog tkiva (3-8% bolesnika).
- ▶ 50% smrtnosti bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom javlja se zbog plućnih infekcija.
- ▶ Opisan je i entitet akutnog lupusnog pneumonitisa. Manifestira se akutnom dispneom, kašljem, povišenom tjelesnom temperaturom, pleuralnim bolom i ponekada pulmonalnom hemoragijom. Tretira se oralno metilprednizolonom (1 mg/kg/dan). U slučaju da ne nastupi brzo poboljšanje, u terapiju se uvodi metilprednizolon venski sa ciklofosamidom. Alternativna terapija je Rituximab.
 - ▶ **Suhi recidivišući pleuritis** (rijetko sa obilnijom eksudacijom) je vrlo česta manifestacija SLE-a i može mjesecima pa i godinama da prethodi pojavi drugih oštećenja.
 - ▶ Karakteristične pleuroplućne promjene koje pobuđuju sumnju na SLE su recidivi pleuritisa i subpleuralnih pneumonitisa sa posljedičnom pleuroplućnom fibrozom u kortikobazalnim dijelovima pluća, fiksacijom i progresivnim podizanjem dijafragme.
- ▶ **Rendgenološki** a ponekad ni histološki nalaz nije dovoljan da precizira u kojoj mjeri su te promjene specifične za »lupusnu pneumopatiju« ili su pak posljedica sekundarne infekcije.
- ▶ Na rtg snimku pluća mogu se vidjeti linearne atelektaze, mrljaste ili veće infiltrativne sjenke slične apatičnim pneumonijama, ponekad nalazimo retikulonodularni tip zasjenčenja. Promjene su promjenjive i po broju i po izgledu, spontano ili sa liječenjem iščezavaju bilo potpuno bilo ostavljajući izvjestan stepen fibroze
- ▶ **Histološke promjene u plućima** su od slučaja do slučaja vrlo različite i često manje izražene nego što bi se očekivalo prema kliničkom i rtg nalazu. One mogu biti kompromitovane i zbog toga neprecizno definisane uslijed prisustva sekundarnih fenomena (infekcija, kongestija, uremija).
- ▶ nfiltracije sa mononuklearnim ćelijama alveolarnih zidova, trambozama plućnih kapilara, i eventualnim interalveolarnim hemoragijama takođe su opisane. Ovim promjenama u interalveolarnom vezivnom tkivu često se pridružuje alveolarna atelektaza sa prisustvom hijalinog materijala u alveolama i gubitkom alveolarne arhitekture.
- ▶ Atelektatične promjene mogu biti manje ili veće a nekada i brojne osobito u donjim dijelovima pluća. Njima se pripisuju rtg promjene koje se vide u vidu linearnih, mrljastih pa i infiltrativnih sjenki. One se okrivljuju za postepeno podizanje dijafragme, smanjenu rastegljivost bazalnih dijelova pluća, smanjenje plućnih volumena i poremećaj mehanike disanja. Kod ovakvih anatomskih promjena u kliničkoj slici po pravilu dominira dispnea.

- Pojedinačni opisi ističu prisustvo mucinoznog materijala u intersticijalnom tkivu pluća (Baggenstoss) ili ognjišta fibrinoidne degeneracije alveolarnih zidova sa eventualnim nastankom fibroze u fazi izliječnja (Tellum). Međutim, nema podataka u literaturi o nalazu difuzne fibroze pluća u SLE-u.
- Na plućnom vaskularnom sistemu konstatovane su promjene na velikim i malim plućnim arterijama u vidu diseminovane fibrinoidne nekroze sa zadebljanjem i tromboemboličnim manifestacijama.

Klinični znaci

- Najčešći je nalaz tranzitornog i recidivirajućeg pleuritisa obične bez ili sa malo eksudata. Izljev je bistar, rijede hemoragičan, sa dosta proteina a negativnom Rivaltinom probom. Nekada se u izljevu nalaze Lö ćelije.
- Rekurentna febrilna stanja sa kašljem, oskudnom ekspektoracijom i bolovima u grudima, koja ne reaguju na primjenu antibiotika a promptno na kortikosteroide su izraz pretežno plućne afekcije.
- Kod nekih slučajeva glavni simptom je dispneja sa rtg nalazom znatno podignute dijafragme.

Sistemska skleroza

- ❖ U 80% bolesnika sa SSc-om prisutne su plućne bolesti što je po učestalosti odmah nakon ezofagusne disfunkcije.
- Najčešće su intersticijska bolest pluća(plućna fibroza) i plućna arterijska hipertenzija. One su i vodeći uzrok smrtnosti u bolesnika sa SSc-om, pa je evidentno da je zahvaćenost pluća loš prognostički znak.
- Plućna tromboembolija, bolesti pleure, aspiracijski pneumonitis, lijekovima izazvan pneumonitis i rak pluća (Stopa incidencije malignih neoplazmi pluća pet je puta veća nego u opštoj populaciji iste dobi i pola) takođe se mogu javiti u bolesnika sa SSc-om.

Etiologija

- ▶ Intersticijalna plućna oboljenja kod bolesnika sa sistemskom sklerozom nastaju zbog autoimunih procesa, inflamacije i oštećenja vaskularnih struktura. Endotelno i epitelialno oštećenje prethodi procesu patološke proliferacije fibroblasta.
- ▶ Patohistološki najčešća su dva tipa INTERSTICIJSKE BOLESTI PLUĆA (ILD, OD ENGL. *INTERSTITIAL LUNG DISEASE*):
 - ▶ nespecifični intersticijski pneumonitis (NSIP, od engl. *nonspecif interstitial pneumonitis*)
 - ▶ uobičajeni intersticijski pneumonitis (UIP, od engl. *usual interstitial pneumonitis*).

ILD se češće javlja u bolesnika s dcSSc-om nego u onih s lcSSc-om pa se smatra da anticentromerna protutijela imaju protektivnu ulogu za razvoj bolesti (Kod ovih bolesnika serumska visina topoizomeraznih antitijela (Scl-70) je visoko povezana sa rizikom za nastanak intersticijalnih plućnih oboljenja. Na drugoj strani, serumska visina anticentromernih antitijela smanjuje rizik).

Klinička slika

- ▶ U najranijoj fazi bolest je često asimptomatska.
- ▶ Najčešći simptomi koji upućuju naILD uz umor i slabost su inicijalna dispneja u naporu te suhi neproduktivni kašalj. Bol u prsima i hemoptiza rijetko se javljaju.
- ▶ Karakterističan auskultcijski nalaz je bazalno, obostrano inspiratornih hropčića poznatih pod nazivom „Velcro“ od engl. „Velcro“ rales – zvuk „čičak“ trake.

Funkcionalni plućni testovi ključni su u dijagnosticiranju promjena u intersticiju.

- ▶ Proporcionalno smanjenje forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1, od engl. *forced expiratory volume in the first second*) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC, od engl. *forced vital capacity*) (normalan FEV1/FVC omjer) ukazuje na restriktivne smetnje iILD. Međutim, ranaILD ne može se isključiti s nalazom uredne spirometrije.
- ▶ Osjetljiviji test je difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid (DLCO, od engl. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*). Smanjenje DLCO-a rani je pokazatelj intersticijske bolesti pluća, ali je nespecifičan. Snižen je i u plućnoj hipertenziji, tromboembolijskoj bolesti pluća i kod pušača cigareta.
- ▶ CT visoke rezolucije (HRCT od engl. *high resolution computed tomography*) pluća ključna je neinvazivna metoda za dijagnozuILD povezane saSSc-om.

- ▶ PLUĆNA HIPERTENZIJA (PH) značajna je komplikacija sistemske skleroze i glavni uzrok smrtnosti u SSc. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, od engl. *World Health Organization*) podijelila je bolesnike s PH u pet grupa. SSc je najčešće povezan s grupom jedan PH i grupom tri, a rjeđe s grupom dva .
- ▶ Sa sistemskom sklerozom vezana plućna arterijska hipertenzija (PAH, od engl. *pulmonary arterial hypertension*) definira se kao povećanje srednjeg plućnog arterijskog tlaka iznad 25 mmHg u mirovanju (mjereno kateterizacijom desne strane srca) s plućnim kapilarnim tlakom (PWP, od engl. *pulmonary wedge pressure*) jednakim ili manjim od 15 mmHg u bolesnika koji ima SSc bez kronične hipoksemije uzrokovane koegzistirajućom intersticijskom bolesti pluća.

WHO klasifikacija bolesnika s PH

1	Plućna arterijska hipertenzija	Idiopatska (najčešće), lijekovima i toksinima uzrokovana, povezana s bolestima vezivnog tkiva
2	Plućna venska hipertenzija	Najčešće zbog ljevostrane bolesti srca
3	PH zbog bolesti pluća i/ili kronične hipoksemije	
4	Bolesnici s kroničnom tromboembolijskom bolesti koja je uzrok PH	
5	Bolesnici s PH nepoznatog uzroka	

Točna prevalencija PAH-a u bolesnika sa SSc-om nije poznata, procjenjuje se od 10% do 15%. Rizični čimbenici za razvoj PAH-a u SSc-a su:

- ▶ dugogodišnja lcSSc
- ▶ niski (manje od 70% predviđene vrijednosti) DLCO ili progresivni pad u DLCO i/ili visoki omjer forsiranog vitalnog kapaciteta i difuzijskog kapaciteta za ugljikov monoksid (FVC/DLCO omjer >1,6).
- ▶ Dodatni rizik uključuje postojanje anticentromernih (ACA), anti-u1-ribonukleoproteinskih (RNP) i s nuklearnim uzorkom anti-nuklearnih protutijela (nuclear-ANA).
- ▶ Dispneja pri naporu i smanjena tolerancija napora najčešći su inicijalni simptomi PAH-a, ali mogu biti i odsutni sve do uznapredovale faze bolesti. Progresijom PAH-a može doći do opterećenja desne klijetke sa posljedičnim desnostranim zatajenjem srca. Kasna komplikacija PAH-a može biti tromboza plućnih žila koja je i čest uzrok smrti bolesnika sa SSc-om.

Tretman

- ▶ Trenutno ne postoji efektivna terapija niti jednog tipa intersticijalnih plućnih oboljenja bolesnika sa sistemskom sklerozom. Penicilamin, kolhicin, kao i kortikosteroidi su neefektivni.
- ▶ Ciklofosamid, azatioprim i mikofenolat mofetil rezultiraju umjerenim benefitom.
- ▶ U slučaju razvoja arterijske plućne hipertenzije postupa se jednako kao kod idiopatske plućne arterijske hipertenzije.

Kod bolesnika refrakternih na farmakološku terapiju opcija je transplantacija pluća.

SJOGRENOV SINDROM

- ▶ 25% bolesnika sa Sigrenovim sindromom razvija intersticijalna plućna oboljenja i fibrozu pluća.
- ▶ Kliničkom slikom dominiraju kašalj i dispneja, praćeni obostranim radiološkim plućnim infiltratima.
- ▶ Tretman intersticijalnih plućnih oboljenja bolesnika sa Sigrenovim sindromom trenutno je nepoznat. Moguća je upotreba kortikosteroidne terapije. Na ovu terapiju kod većine bolesnika dolazi do rapidnog subjektivnog poboljšanja, ali testovi plućne funkcije i radiološki nalaz na plućima normaliziraju se tek nakon nekoliko mjeseci. Kod težih bolesnika moguća je upotreba i imunosupresivnih lijekova (Azatioprim i Ciklofosamid).
- ▶ U bolesnika sa Sigrenovim sindromom postoji 40 puta veći rizik razvoja plućnog limfoma.

POLIMIOZITIS I DERMATOMIOZITIS

- ▶ Većina bolesnika sa poli- ili dermatomiozitisom pokazuje slabost respiratorne muskulature. Ona se popravlja shodno uspješnosti tretmana osnovnog oboljenja. Vrlo su česte i plućne infekcije. Tretiraju se antibioticima, isključivo prema antibiogramu.
- ▶ 20-50% bolesnika razvija neki tip intersticijalnog oboljenja pluća. Najsnažniji negativan prognostički parametar kod ovih bolesnika jesu serumska anti-Jo-1 i KL-6 antitijela.
- ▶ Uobičajena inicijalna terapija je prednizolon oralno (1mg/kg/dan) 6-8 sedmica, uz postepeno smanjene doze. Često se koriste i imunospresivni agensi (ciklofosamid, azatioprin i metotreksat). U slučaju rapidne progresije oboljenja, terapija su oralni ili intravenski metilprednizolon u kombinaciji sa ciklofosamidom koji se daje jednom mjesečno.

NEDIFERENCIRANA I MIJEŠANA BOLEST VEZIVNOG TKIVA

- ▶ Ovi bolesnici gotovo redovno imaju i neki tip intersticijalnog plućnog oboljenja. 70% bolesnika pokazuju redukciju difuznog kapaciteta karbon-monoksida, a 50% restriktivna promjene plućnih testova.
- ▶ Tretman je isti kao kod intersticijalnih plućnih oboljenja druge etiologije. Obično se uključuje oralna kortikosteroidna terapija (metilprednizolon, 2 mg/kg/dan).

GRANULOMATOZA SA POLIANGITISOM

- ▶ Granulomatoza sa poliangitisom je klinički entitet koji karakteriše nekrotizirajući granulomatozni vasculitis koji zahvata male i srednje krvne sudove zahvaćenih organa. Naziv Vegenerova granulomatoza u stručnim krugovima je 2011. godine zamenjen deskriptivnim nazivom granulomatoza sa poliangitisom. Spada u grupu primarnih sistemskih ANCA vaskulitisa nepoznate etiologije.
- ▶ Najčešće zahvaćeni organi su gornji respiratorni trakt, pluća i bubrezi. Spektar bolesti se proteže od ograničenog ili lokalizovanog oblika do opsežne i fatalne multisistemske bolesti. Ograničeni oblik se može ispoljiti samo plućnim lezijama bez bubrežnih lezija. Ova varijanta ima dobru prognozu.
- ▶ Učestalost raznih kliničkih manifestacija
- Plućne (kašalj, hemoptizije, dispnea, bol u grudima) 70–95%
- Gornji disajni putevi (epistaksa, sinuzitis, rinoreja, otitis, oštećenje sluha, bol u uvu, destruktivne lezije/ deformiteti kosti i ulceracije) 70–95%
- Traheobronhijalne (subglotisna stenoza, bronhijalna stenoza, endobronhijalna lezija) 10–55%.

- ▶ Radiografski, promene u plućima mogu se naći kod 50–75% pacijenata.
- ✓ **CT toraksa** je veoma koristan za utvrđivanje početnih promena kao i za praćenje efekta terapije. Može otkriti lezije koje nisu viđene na rendgenografiji toraksa.
- ❑ Osim toga, CT često pokazuje prethodno **neotkriven nekrotični sadržaj unutar nodula i konsolidacija, jer oba mogu biti ekskavirani** . Noduli su ovalni, promera od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara, najveći su obično ekskavirani. Broj nodula je obično manji od deset, ali može biti nebrojen.
- ❑ **Infiltrati nejednaki i niske gustine** takođe su opisani, mogu se videti i **difuzne, bilateralne promene male gustine**.
- ❑ Patološko ispitivanje biopsata pluća u takvim slučajevima otkriva **difuzno krvarenje i kapilaritis** . To je veoma ozbiljna manifestacija bolesti donjeg respiratornog trakta.
- ❑ Intratoraksne manifestacije mogu biti i **pleuralni izlivi, pneumotoraks i hidropneumotoraks**, ali veoma retko kao i **hilarna i medijastinalna adenopatija** (u do 2% slučajeva), I to obično sa drugim plućnim manifestacijama WG.

