



Plućne manifestacije kod sistemskih bolesti vezivnog tkiva

Lung involvement in systemic connective tissue diseases

Goran Plavec*, Ilija Tomić*, Sanela Bihorac*, Gordana Kovačević*,
Ljiljana Pavlica†, Gordana Cvetković*, Stevan Sikimić*, Rade Milić*

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za plućne bolesti,

†Klinika za reumatologiju, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Sistemske bolesti vezivnog tkiva (SBVT) predstavljaju grupu hroničnih inflamatornih, autoimunskih oboljenja nepoznatog uzroka koje mogu zahvatiti različite organske sisteme. Njihov tok i prognoza su različiti. Sve one mogu, u manjoj ili većoj meri, zahvatiti i respiratorni sistem. Cilj ovog rada bio je da se kod bolesnika koji se primarno leče zbog SBVT utvrdi učestalost respiratornih simptoma, poremećaja plućne funkcije, radiografskih promena na standardnoj radiografiji i kompjuterizovanoj tomografiji visoke rezolucije (HRCT) i proceni njihova povezanost sa dužinom trajanja bolesti i primenjenog lečenja. **Metode.** Kod 47 nerandomizovanih bolesnika hospitalizovanih u Klinici za reumatologiju, urađeni su standardna radiografija grudnog koša, HRCT i plućna funkcijska dijagnostika. **Rezultati.** Hipoksemija je bila prisutna kod devet bolesnika sa respiratornim simptomima (20%). Kod pet od ovih bolesnika utvrđeni su znaci plućne fibroze na HRCT. Kod njih je nalaz na standardnoj radiografiji pluća bio uredan. Polovina bolesnika sa SBVT imala je kliničke znake zahvaćenosti pluća. Poremećaj u testovima plućne funkcije različitog stepena izmeren je kod 40% bolesnika. Pojava i težina poremećaja plućne funkcije nije bila u korelaciji sa dužinom evolucije SBVT, niti sa primenjenom terapijom ($p > 0,05$ Spearman's Ro). **Zaključak.** Plućna fibroza nastaje kod oko 10% bolesnika sa SBVT i najverovatnije nije u vezi sa primenjenim režimima lečenja. Pojava hipoksemije mogla bi ukazati na prisustvo plućne fibroze u odsustvu promena na standardnoj radiografiji pluća.

Ključne reči:

vezivno tkivo; sistemske bolesti; respiratorna funkcija, testovi; radiografija; tomografija, kompjuterizovana, rendgenska.

Abstract

Background/Aim. Systemic connective tissue diseases (SCTD) are chronic inflammatory autoimmune disorders of unknown cause that can involve different organs and systems. Their course and prognosis are different. All of them can, more or less, involve the respiratory system. The aim of this study was to find out the frequency of respiratory symptoms, lung function disorders, radiography and high-resolution computerized tomography (HRCT) abnormalities, and their correlation with the duration of the disease and the applied treatment. **Methods.** In 47 non-randomised consecutive patients standard chest radiography, HRCT, and lung function tests were done. **Results.** Hypoxemia was present in nine of the patients with respiratory symptoms (20%). In all of them chest radiography was normal. In five of these patients lung fibrosis was established using HRCT. Half of all the patients with SCTD had symptoms of lung involvement. Lung function tests disorders of various degrees were found in 40% of the patients. The outcome and the degree of lung function disorders were neither in correlation with the duration of SCTD nor with therapy used ($p > 0.05$ Spearman's Ro). **Conclusion.** Pulmonary fibrosis occurs in about 10% of the patients with SCTD, and possibly not due to the applied treatment regimens. Hypoxemia could be a sign of existing pulmonary fibrosis in the absence of disorders on standard chest radiography.

Key words:

connective tissue; immune system diseases; respiratory function tests; radiography; tomography scanners, x-ray computed.

Uvod

U sistemske bolesti vezivnog tkiva ubrajaju se: reumatoidni artritis (RA), sistemski eritemski lupus (SLE), sistemska skleroza (SS), Sjögrenov sindrom, dermatopolimiozitis (DMPM), mešovita sistemska bolest vezivnog tkiva (MSBVT)

i vaskulitisni sindromi. Sve one su stvarni izazov za lekare i naučnike jer predstavljaju grupu relativno retkih autoimunskih zapaljenskih oboljenja još uvek nepoznatog uzroka, koje mogu zahvatiti različite organe i organske sisteme, sa različitim tokom i prognozom. Mogu zahvatiti respiratorni sistem sa manifestacijama kao što su serozitis, intersticijska plućna

bolest (IPB), mišićna slabost, plućna vaskularna bolest i infekcije. Incidencija intersticijske plućne bolesti varira u zavisnosti od oblika sistemskih bolesti vezivnog tkiva (SBVT). U sistemskoj sklerozi može se videti kod većine bolesnika, dok se u toku sistemskog eritemskog lupusa nalazi kod malog broja obolelih^{1,2}. Štaviše, kod nekih SBVT, IPB može biti prva manifestacija bolesti. Posebno kod bolesnika sa polimiozitisom, dermatomiozitisom i reumatoidnim artritisom intersticijska plućna bolest može da prethodi drugim manifestacijama i po nekoliko godina³⁻⁵. Kao prva manifestacija bolesti u sistemskoj sklerozi, s druge strane, IPB je veoma retka i, kako je ranije saopšteno, u vezi je sa prisustvom antitela protiv topoizomerase I (anti-SCI-70 antitela)^{6,7}. U većini slučajeva sistemske skleroze, zahvatanje pluća vidi se u kasnim fazama bolesti^{1,8}.

Cilj ovoga rada bio je da se utvrdi učestalost respiratornih simptoma, poremećaja plućne funkcije, radiografskih promena na standardnoj radiografiji i kompjuterizovanoj radiografiji visoke rezolucije (HRCT) kod bolesnika koji se primarno leče zbog SBVT i proceni njihova povezanost sa dužinom trajanja bolesti i primenjenog lečenja.

Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 47 nerandomizovanih bolesnika hospitalizovanih u Klinici za reumatologiju Vojnomedicinske akademije, koji su bili primljeni zbog lečenja postojeće sistemske bolesti vezivnog tkiva. Žena je bilo 31 (64%) i muškaraca 16 (36%), prosečne starosti od 58,90 i 49,88 godina, respektivno.

Kod svakog bolesnika pored uobičajenih reumatoloških ispitivanja urađeni su i standardna radiografija grudnog koša i ispitivanje plućne funkcije. Spirometrija je rađena metodom jednog izdaha na aparatu Master Screen firme Jegger. Totalni plućni kapacitet na ugljen dioksid (DLCO) i koeficijent transporta (KCO) rađen je metodom jednog izdaha u stojećem stavu na aparatu Master Lab Pro firme Jegger. Merenje parcijalnih pritisaka kiseonika (pO_2), ugljen-dioksida (pCO_2) i zasićenje hemoglobina arterijske krvi kiseonikom (SaO_2) u miru rađeno je na aparatu ABL Lab Pro firme Radiometer. Procena stepena težine poremećaja plućne funkcije vršena je na osnovu smernica Evropskog respiratornog društva (ERS)⁹. Kao laki poremećaj mehanike disanja smatrane su ostvarene vrednosti ispod 80%, umereni od 65 do 80% i teži ispod 65% od predviđenih. Smanjenje pO_2 u arterijskoj krvi klasifikovano je po težini prema polu i godinama starosti. Poremećaj difuzije smatran je kao lak kada je bio između 50 i 70% od predviđene vrednosti, a težak kada je bio 50% i manji¹⁰. Kompjuterizovana tomografija grudnoga koša tehnikom visoke rezolucije (HRCT) urađena je kod osam bolesnika.

Statistička obrada podataka izvršena je u statističkom programskom paketu SPSS 11,5.

Rezultati

U ispitanoj grupi bolesnika SBVT bila je zastupljena u skoro dvostruko većem broju kod žena nego u muškaraca, i

to kod žena češće u šestoj, a kod muškaraca u petoj deceniji života (tabela 1). Dijagnoze SBVT kod ispitivanih bolesnika prikazane su u tabeli 2. Reumatoidni artritis bio je prisutan kod 22, sistemski eritemski lupus kod šest, Sjögrenov sindrom i mešovita sistemska bolest vezivnog tkiva kod pet, sistemska skleroza kod četiri, vaskulitisni sindromi kod tri i dermatopolimiozitis kod dva bolesnika. Dužina trajanja SBVT bila je od jedne do 40 godina. Kod 16 bolesnika sa RA (73%) evoluciju bolesti bila je duža od 20 godina.

Tabela 1
Životno doba i pol ispitanih bolesnika sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva (SBVT)

Godine života	Muškarci	Žene	Ukupno
< 20	1		1
21–30	1	2	3
31–40	2	2	4
41–50	3	6	9
51–60	4	5	9
61–70	2	9	11
> 70	3	7	10
Ukupno	16	31	47

Tabela 2
Učestalost pojedinih sistemskih bolesti vezivnog tkiva (SBVT) u grupi ispitanih bolesnika sa SBVT

Bolest	Broj bolesnika
Reumatoidni artritis	22
Sistemski lupus eritematodes	6
Sjögrenov sindrom	5
Kombinovana sistemska bolest vezivnog tkiva	5
Sistemska skleroza	4
Vaskulitisni sindromi	3
Dermatopolimiozitis	2
Ukupno	47

Kliničke znake zahvaćenosti pluća imalo je 25 (55%) ispitanika. Respiratorne tegobe imalo je osam (50%) muškaraca i 17 (53%) žena. Jedan simptom imalo je osam (17%), a po dva i više simptoma imalo je 16 (34%) bolesnika. Dispneja u naporu bila je najčešći simptom i javilo se kod 15 bolesnika, dok je kašalj imalo 14, bol u grudima sedam i dispneju u miru pet bolesnika. Dispneju u miru i kašalj imalo je sedam, bol i kašalj šest, a dispneju u naporu sa kašljem i bolom u grudima tri bolesnika. Pojava i učestalost simptoma u grupi bolesnika sa evolucijom bolesti do pet godina iznosila je 68% (13 od 19 bolesnika), a u grupi od šest do 20 godina 28% (6 od 21 bolesnika), dok je sa dužinom trajanja oboljenja preko 20 godina iznosila 60% (6 od 10 bolesnika). Nije postojala statistički značajna povezanost između ovih posmatranih obeležja ($p > 0,05$ Spearman's Ro).

Promene na standardnoj radiografiji koje su ukazivale na prisustvo fibroze pluća grudnog koša videne su kod osam slučajeva, a samo kod jednog potvrđena je sumnja na HRCT.

Manje vrednosti pO₂, odnosno hipoksemija bila je prisutna kod devet (19%) bolesnika i kod svih je bila lakog stepena. Sedmero bolesnika iz ove grupe imalo je respiratorne simptome (78%), od kojih 74 kod petoro bolesnika utvrđeni znaci plućne fibroze na HRCT (71%). Samo hipoksemija izmerena je kod četiri, a hipoksemija i hiposaturacija kod još pet bolesnika. Samo laka hiposaturacija hemoglobina arterijske krvi izmerena je kod još dva bolesnika od kojih nijedan nije imao respiratorne tegobe. Kod svih ovih bolesnika nalaz na standardnoj radiografiji pluća bio je uredan. Kod deset bolesnika DLCO bio je smanjen. Kod petoro bolesnika bio je smanjen i koeficijent transfera. Svih devet bolesnika sa smanjenim pO₂ imalo je snižen DLCO.

Poremećaji u testovima plućne funkcije različitog stepena izmereni su kod 22 (47%) bolesnika (tabela 3). Pojava i težina poremećaja plućne funkcije nije bila u korelaciji sa dužinom evolucije SBVT ($p > 0,05$).

onih oboljenja sa visokom prevalencijom zahvaćenosti pluća, kao što je sistemska skleroza¹. Sama klinička procena nije dovoljna i dopunjuje se ispitivanjem plućne funkcije, radiološkim tehnikama, bronhoalveolnom lavezom i biopsijom. Dalje, neki serumski biomarkeri mogu imati značaj u proceni IPB. Neki od ovih dijagnostičkih modaliteta mogu imati i prognostički značaj. Među takve ubrajaju se serumski surfaktant-proteini A i D (SP-A i D) kao i visokomolekulski glikoprotein Krebs von den Lungen (KL-6) koji snažno ekspresuju pneumociti tipa II. Naime, kod bolesnika sa IPB potvrđenoj na HRCT ovi proteini u značajno većoj koncentraciji su u serumu neko kod onih sa SS bez IPB i zdravih osoba^{11,12}.

Radiografija grudnoga koša, uopšteno gledano, moćno je dijagnostičko sredstvo u plućnoj dijagnostici. Međutim, radiografske intersticijske promene često su suptilne tako da se ovom tehnikom ne mogu videti, a mogu dati i lažnopoliti-

Tabela 3

Vrsta i stepen težine poremećaja plućne funkcije

Vrsta poremećaja	Laki	Srednje teški	Teški	Ukupno
Restrikcija	8	2	2	12
Opstrukcija	3	2	0	5
Mešovite smetnje	2	2	1	5
Ukupno	13	6	3	22

U lečenju ispitivanih bolesnika primenjivani su kortikosteridi (KS), antimalarici (AM), preparati zlata (PAu), nesterojni antiinflamatorni lekovi (NSIAI) i citostatici (CSt). Kod 30 bolesnika davana su dva i više lekova. Od devet bolesnika koji su dobijali metotreksat (MTX) kod dva je postojala IPB na HRCT, kao i kod jednog koji je dobijao ciklofosamid. Kod preostala dva kod kojih je, takođe, potvrđena IPB jedan je dobijao KS, a jedan AM.

Diskusija

Sistemske bolesti vezivnog tkiva predstavljaju grupu relativno retkih hroničnih inflamatornih, autoimunskih oboljenja nepoznatog uzroka koja mogu zahvatiti različite organske sisteme. Njihov tok i prognoza su različiti. Sve one mogu, u manjoj i većoj meri, zahvatiti i respiratorni sistem. Plućne manifestacije u toku SBVT su inflamatorne posledice osnovnog oboljenja i neuspeha lokalnih reparacionih procesa, a karakterišu se aktivacijom alveolnih makrofaga, proliferacijom fibroblasta i ekstracelularnog matriksa, verovatno pod uticajem nekontrolisanog stvaranja citokina.

Kod bolesnika sa SBVT moguća je zahvaćenost pluća. Promene u plućnom intersticijumu obično se procenjuju nakon pojave respiratornih simptoma. Međutim, sa povećanom spoznajom da ireverzibilne promene u plućnom parenhimu mogu nastati i pre pojave simptoma, rano otkrivanje progresivne plućne fibroze zaslužuje pažnju, posebno u svetlu različitih bioloških činilaca koji su odskora dostupni za ciljnu terapiju. Stoga se preporučuje da se kod bolesnika sa SBVT sprovode i rutinska ispitivanja, i to posebno kod

vnu sliku¹³. Takođe, od osam suspektnih nalaza na IPB na standardnoj radiografiji pluća, u našoj seriji samo jedan potvrđen je sa HRCT. Zbog koga se smatra da je standardna radiografija metoda od ograničenog značaja za otkrivanje zahvaćenosti plućnog parenhima u SBVT. Kompjuterizovana radiografija visoke rezolucije i, sada savremenija, multislajсна kompjuterizovana tomografija (MSCT) otkrivaju tipične promene i njihovu distribuciju i time uklanjaju konfuziju lažnopolitivnih nalaza standardne radiografije.

Testovi plućne funkcije temelj su za kliničku procenu stepena zahvaćenosti plućnog parenhima u toku SBVT. Ovi testovi, generalno, lako su dostupni, lako izvodljivi, a nisu invazivni. Parametri plućne funkcije koji pružaju najbolje informacije su totalni plućni kapacitet (TLC), vitalni kapacitet (VC), forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi (FEV1) i posebno merenje gasnog transfera za ugljenmonoksid (DLCO). Praćenje VC od samog otkrivanja SBVT je korisno, a njegovo smanjivanje ukazuje na pojavu plućnih promena kao i napredovanje osnovnog oboljenja¹⁴. Merenje gasnog transfera za ugljenmonoksid pouzdan je funkcijski marker težine morfoloških promena u intersticijskim plućnim promenama i koreliše bolje nego drugi parametri plućne funkcije sa stepenom zahvaćenosti plućnog parenhima na HRCT¹⁵. Ovo merenje pruža prognostičke informacije, tako, na primer, smanjenje ispod 54% od predviđene vrednosti predskazuje progresiju fibrozirajućeg alveolitisa na HRCT u RA¹⁶.

Promene u plućima zbog neželjenog učinka MTX opisane su kod 0,5–12% slučajeva, mada većina prospektivnih studija daje podatke o približno 3%¹⁷. Kod bolesnika sa RA koji su analizirani u ovoj studiji nije bilo pneumonitisa

u vezi sa primenom MTX. Dalje, od devet bolesnika koji su u našoj seriji dobijali metotreksat kod dvoje postojala je IPB na HRCT i kod oba osnovna SBVT bila je SS u toku koje je IPB bila najčešća. Od ostalih sedam, dva je imalo restrikciju ventilacije lakog stepena, dok ostalih pet nije imalo nikakve respiratorne simptome. Kod jednog bolesnika koji je dobijao ciklofosamid IPB je bila prisutna. Od ostala dva bolesnika kod kojih je takođe, potvrđena IPB jedan je dobijao KS, a jedan AM. Za pravilniju procenu uticaja primenjenog načina lečenja na pojavu IPB bio bi potreban veći uzorak ispitanika.

Zaključak

Polovina bolesnika sa SBVT obuhvaćenih ovim ispitivanjem, klinički je imala znake zahvaćenosti pluća. Poremećaj testova plućne funkcije različitog stepena javlja se kod oko dve petine ovih bolesnika. Plućna fibroza nastaje kod oko 10% bolesnika sa SBVT i najverovatnije nije u vezi sa primenjivanim režimima lečenja. Pojava hipoksemije mogla bi ukazati na prisustvo plućne fibroze u odsustvu promena na standardnoj radiografiji pluća. Ispoljavanje i težina poremećaja plućne funkcije nije u vezi sa dužinom evolucije SBVT.

L I T E R A T U R A

1. *Minai OA, Dweik RA, Arroliga AC.* Manifestations of scleroderma pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1998; 19(4): 713–31, viii–ix.
2. *Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA.* Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 1998; 19(4): 641–65, viii.
3. *Hunninghake GW, Fauci AS.* Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119(3): 471–503.
4. *Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al.* Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24(4): 242–54.
5. *Horton MR.* Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Crit Rev Comput Tomogr* 2004; 45(5–6): 429–40.
6. *Lomeo RM, Cornella RJ, Schabel SI, Silver RM.* Progressive systemic sclerosis sine scleroderma presenting as pulmonary interstitial fibrosis. *Am J Med* 1989; 87(5): 525–7.
7. *Morelli S, Barbieri C, Sgreccia A, Ferrante L, Pittoni V, Conti F, et al.* Relationship between cutaneous and pulmonary involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997; 24(1): 81–5.
8. *Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM.* High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol* 1991; 18(10): 1520–8.
9. *Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948–68.
10. *Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA.* Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7): 581–6.
11. *Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, Saito T, Kurokawa K, Chiba H, et al.* Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1): 258–63.
12. *Yanaba K, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Takehara K, Sato S.* Longitudinal analysis of serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the activity of pulmonary fibrosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(4): 429–36.
13. *Franquet T.* High resolution computed tomography of the lungs. In: *Wills AU, Denton CP*, editors. *Pulmonary involvement in systemic autoimmune diseases.* London: Elsevier; 2004. p. 25–44.
14. *Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr.* Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(9): 1283–9.
15. *Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al.* Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* 1997; 40(7): 1229–36.
16. *Dawson JK, Fenins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR.* Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(6): 517–21.
17. *Zisman DA, McCune WJ, Tino G, Lynch JP 3rd.* Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. *Sarcoidosis Vasc Dif-fuse Lung Dis* 2001; 18(3): 243–52.

Rad je primljen 22. VII 2008.