

biak: 1. mind a prae-, mind a posztranszplantációs időszakban fontos fenntartani a CTD klinikai gyanúját 2. fNSIP recidíválhat a beültetett szervben 3. szelektált esetekben a szövettani jellemzők további hasznos diagnosztikai információval szolgálnak 4. specifikus CTD-ben a betegséget módosító immunmoduláns szer, mint a rituximab hozzáadása a terápiához javítja a kimenetelt. A posztranszplantációs CTD-ILD kimenetele, jó és a tüdőtranszplantáció egy fontos alternatív lehetőség lehet az ilyen végstádiumú betegségekben.

A referáló megjegyzése: Restriktív allograft szindróma esetén ismételten érdemes immunszrológiai vizsgálatokat végezni egy esetleges újon-

nan kialakult autoimmun betegség fennállásának kizárása céljából. RAS kialakulásakor a hazai gyakorlatban is alkalmazzuk a kivizsgálási algoritmus részeként a HRCT mintázat meghatározását, a bronchoalveolaris lavageból a kórokozók kimutatását, transzbronchialis biopszia végzését és donor specifikus antitest meghatározását. Infekciók, különösen vírusfertőzések kilökődési reakciót indíthatnak be. Az allograftban kialakuló fibrotikus elváltozások terápiájában az antifibrotikus szerek (pirfenidone, nintedanib) alkalmazásáról is vannak már irodalmi közlések, melyek alapján hazai, saját tapasztalatot is szereztünk már.

dr. Bohács Anikó

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika

Etiológia, rizikófaktorok és biomarkerek ILD-vel járó szisztémás sclerosisban

Dinesh Khanna et al.:

Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol. 201; Number 6; March 15 2020

A szisztémás sclerosis (SSc) egy komplex autoimmun kórkép széles körű manifesztációkkal (vasculopathia, Raynaud-phenomen, immundiszfunkció, illetve a bőr és belső szervek fibrosisa).

Tüdőfibrozis az SSc-s betegek körülbelül 80%-ban jelentkezik, valamint a beteg 25–30%-ában alakul ki progresszív interstitialis tüdőbetegség (ILD). Egy nagy, nemzetközi kohorsz vizsgálat kimutatása szerint 35%-ban volt az SSc-s betegek halálzásának oka az ILD, amely ezzel a vezető ok ezen betegpopuláció körében. Az SSc-aszociált ILD (SSc-ILD) lefolyása igen változatos: néhány betegnél stabil tüdőerintettség észlelhető, míg másoknál folyamatos progresszió jelentkezik.

A nagy részben irreverzibilis, potenciálisan progresszív természetű ILD miatt fontos a korai felismerés, hogy a kezelést a lehető legkisebb késlekedéssel kezdjük meg.

Patogenezis

A patológiai folyamat első lépése az ismétlődő endothelialis és epithelialis sejtsérülés. Ez a veleszületett és az adaptív immunrendszert aktiválja, mely a fibroblastok aktivációját és myofibroblastokká differenciálódását hozza magával, ami az ECM felszaporodását és fibrosis kialakulását okozza. Az epithelialis sejtek egy része apoptosist szenved, míg más részük epithelialis-mesenchymalis transiciója észlelhető. Ezen utóbbi sejtek nagyfokú morfológiai és biológiai változáson esnek keresztül: elvesztik polaritásukat, növekszik migrációs készségük és az ECM komponenseket excesszív mennyiségben termelik, valamint az apoptosist ellen is magasabb a rezisztenciájuk. Az alveolaris epithe-

lialis és endothelialis közti interakciók folytán a keringő sejtek akkumulációja is észlelhető (vérelemek és progenitor sejtek). A TGF- β (transforming growth factor- β) az egyik kulcsszereplője a fibrózis folyamatának, az ECM akkumulációjában és az immunválasz regulálásában játszik szerepet. A sértült sejtek TGF- β -t szecemálnak, mely immunsejteket (köztük makrofágokat) toboroz, amelyek ugyancsak TGF- β -t termelnek. Progresszív tüdőfibrózisban igazolták a TGF- β által regulált gének fokozott expresszióját. Th2 T-sejtek IL4 és IL13 szekréciójával szintén hozzájárulnak a fibrózis kialakulásához. Az SSc-ILD-s betegek tüdejében magasabb thrombin-szinteket mutattak ki, mely a véralvadási kaskádán kívül a fibroblastok proliferációját is fokozza. Az SSc-ILD-t számos HLA-dependens és non-dependens génnel is összefüggésbe hozták. A leírt összefüggések ellenére releváns genetikai biomarkert azILD rizikójához nem találtak.

Az SSc-ILD progressziójának rizikófaktorai

A progresszív SSc-ILD rizikófaktorai közé tartozik a diffúz cutan SSc, férfi nem, afro-amerikai rassz, illetve az anti-Scl-70 antitestek jelenléte. Ezen kívül a progresszív betegséggel asszociálják a HRCT-n észlelt kiterjedt betegséget, a csökkent DL_{CO}-t, illetve a csökkent FVC-t. Ehhez hasonlóan az SSc-ILD mortalitásának rizikófaktorai az idősebb életkor, férfi nem, HRCT-n észlelt kiterjedtILD valamint az alacsonyabb FVC és DL_{CO}. Néhány, a klinikai adatok figyelembe vevő modell segít a mortalitás predikciójában. Ezen modellekhez intergrálhatóak a HRCT és FVC értékek (pl. Limited/Extensive Staging System, melyet Goh és mtsai alaktottak ki). A 6 perces sétateszt szintén független prediktora az SSc-ILD mortalitásának. A 2 év alatt bekövetkezett FVC és DLCO csökkenés jobb mortalitási prediktornak bizonyulnak, mint a kezdeti FVC és DL_{CO} értékek. Az FDA nemrégiben hagyta jóvá a nintedanib kezelést SSc-ILD-s betegeknél, amely a az FVC vesztést lényegesen redukálta.

Szérum és BAL folyadék biomarkerek

Jelenleg az autoantitestek az egyetlen, rutin klinikumban is elérhető biomarkerek: az anti-Scl-70 antitestek jelenléte, illetve az anticentromer antitestek hiánya jelezheti a progresszív SSc-ILD-t.

Jelenleg a BAL nem képezi a rutinvizsgálat részét az SSc-ILD-ben szenvedő betegeknél. A korábban megfigyelt kapcsolat a BAL folyadék neutrophilia és a mortalitás között későbbiekben főként a betegség súlyosságával mutatott összefüggést. Plasmocytoid dendritikus sejtek jelenléte a BAL folyadékban összefüggést mutat a HRCT-n észleltILD súlyosságával. A rutin klinikai vizsgálatokban a BAL-t nem tartják alkalmasnak a klinikai modellekhez képest hozzáadott prognosztikai tényezők feltárására. Ugyanakkor a BAL folyadékban megjelenő inflammatorikus citokineket potenciális biomarkerekként tartják számon, egyelőre azonban csak kis betegszámú kohorsz vizsgálatok állnak rendelkezésre.

Az IPF-fel való összehasonlítás

Bár az SSc-s betegek nagy hányadában alakul kiILD, közülük csak néhány betegnél tapasztalható a betegség romlása. Ritkán ugyan, de spontán regresszió is megfigyelhető SSc-ILD-ben, illetve az immunszuppresszív kezelés mellett valószínű a betegség stabilizálódása, vagy kevesebb esetben kis fokú javulása is. Ezzel ellentét az IPF-nél bár eltérő ütemű, de egyértelműen progresszív lefolyás észlelhető, valamint spontán regresszió sem észlelhető. Az immunológiai érintettség is eltérő SSc-ILD-ben illetve IPF-ben, bár a veleszületett és az adaptív immunmechanizmusok mindkét betegségben szerepet játszanak. A legtöbb SSc-ILD-s beteg pozitív valamely autoantitestre, míg IPF-ben ezek hiánya figyelhető meg. Egyetlen kutatás talált összefüggést anti-HSP70 antitest a rossz IPF betegség-lefolyás között. Egy, a tüdő szövettani elváltozásait vizsgáló tanulmány azt mutatta, hogy az IPF-es betegek tüdejében a hízósejtek denzitása magasabb volt az egészség kontrollcsoportéhoz képest, míg az SSc-ILD-s betegeknél hasonló számot mutatott a kontrollhoz viszonyítva. Ezen felül

megnövekedett számú IL-22 termelő Th sejt figyelhető meg SSc-ILD-ben az IPF-es beteghez viszonyítva, illetve ezzel konzisztensen a ciklofoszfamid kezelés SSc-ben hatékonynak bizonyul az IPF-hez viszonyítva. Mindezek azt jelzik, hogy az adaptív immunrendszer kevésbé játszik szerepet az IPF-ben az SSc-ILD-hez képest.

Konklúzió

Az ILD az SSc-s betegek nagy részénél jelentkező komplikáció, mely a morbiditás és mortalitás jelentős oki tényezője is. Az IPF-től való elkülönítése különösen fontos. E megkülönböztetés

a legtöbb esetben egyszerű az SSc klasszikus extrapulmonalis manifesztációi miatt, azonban a bőrtünetek nélküli SSc-ben gondot okozhat. Az SSc-ILD azonosítása fontos a betegek optimális terápiájának beállítása céljából. A HRCT-n észlelt nagyobb kiterjedésű ILD, alacsony FVC és a korai funkcióvesztés a korai mortalitás prediktorai. A betegség fontos klinikai megjelenéseivel való ismeretség kulcsfontosságú lehet az SSc-ILD-re való figyelemfelhívás, potenciális új terápiás opciók felkutatása céljából.

dr. Barath Kristóf

Szegedi Tudományegyetem, Tüdőgyógyászati Tanszék