



A MAGYAR ALLERGIOLÓGIAI ÉS KLINIKAI
IMMUNOLÓGIAI TÁRSASÁG HIVATALOS ROVATA
ROVATVEZETŐ: DR. ZEHER MARGIT

Pulmonalis artériás hypertonia szisztémás autoimmun kórképekben

VÉGH Judit, ZEHER Margit

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES

A pulmonalis artériás hypertonia ritka kórkép, de a szisztémás autoimmun betegségekben gyakrabban fordul elő, és az egyik legsúlyosabb életet veszélyeztető szövődmény. A kialakulás hátterében a szisztémás kórképekre jellemző immunreguláció-zavar, folyamatosan jelen lévő gyulladás, ennek talaján kialakuló endothelsejt-diszfunkció, a jelen lévő patogén autoantitestek, simaizomsejt-diszfunkció és az angiogenesis komplex zavara áll. Az endothelsejt-diszfunkció következtében a vasoconstrictiót és vasodilatatót szabályozó faktorok/folyamatok egyensúlya megbomlik, intimahyperplasia, endothelsejt-proliferáció, mediahypertrophia és lokális thrombusképződés figyelhető meg. Az intima-media hypertrophia szerepe jelentős az obliteratív vasculopathia, az emelkedett pulmonalis vascularis rezisztencia kialakulásában. A sclerodermában kialakuló forma súlyosabb kórkép, amit a scleroderma fő patofiziológiai elemei, az immunregulációzavar, vasculopathia és fibroblastdiszfunkció együttese magyaráz. A monitorozás nem egyszerű ezekben az esetekben, az állapotromlást több egyéb tényező is okozhatja, így a szokásos vizsgálatok mellett jelentős a biomarkerek és szűrővizsgálatok szerepe. A kezelés sem egyszerű, nem rendelkezünk jól alkalmazható algoritmusokkal. Több kórképben (szisztémás lupus erythematosus, kevert kötőszöveti betegség, rheumatoid arthritis) az időben megkezdett, hatásos immunosuppresszív kezelés döntő jelentőségű, sclerodermában pedig inkább az idiopathiás forma esetén alkalmazottak az irányadók.

Pulmonary arterial hypertension is a rare disease, but it occurs more often in systemic autoimmune diseases, where it represents one of the most severe, life-threatening complications. Its development is due to an immunoregulatory disorder characteristic to systemic diseases, persistent inflammation and the subsequent endothelial dysfunction, the presence of pathogenic autoantibodies, smooth muscle cell dysfunction and complex angiogenic disorder. As a consequence of endothelial cell dysfunction, the balance between regulatory factors of vasoconstriction and vasodilation is disrupted. Intimal hyperplasia, endothelial cell proliferation, media hypertrophy and local thrombus formation can be observed and one of the main pathomorphological characteristic features, plexiform lesion develops, leading to obliterative vasculopathy. A more severe form of the disease develops in systemic sclerosis, which is explained by the main pathophysiological elements of scleroderma, namely immunoregulatory disorder, vasculopathy and fibroblast dysfunction. It is not easy to monitor the disease in these cases, because the deterioration can be caused by many other factors as well. Therefore, besides the usual examinations, biomarkers and screening methods have a significant role. Treatment is not simple either, since no well-applicable algorithms are available. In many disorders (systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, rheumatoid arthritis), effective immunosuppressive therapy started in time is crucial, whereas in case of systemic sclerosis, the principles of therapy applied for the idiopathic form should be followed.

**pulmonalis artériás hypertonia,
szisztémás autoimmun betegségek,
endotheldiszfunkció**

**pulmonary arterial hypertension,
systemic autoimmune diseases,
endothelial dysfunction**

Dr. VÉGH Judit (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem,
Orvos- és Egészségügyi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológia Tanszék/
University of Debrecen Medical and Health Science Centre, Department of Clinical Immunology;
H-4032 Debrecen, Móricz Zsigmond út 25.
Telefon: (06-30) 627-9837, fax: (06-52) 255-218, e-mail: veghju@freemail.hu

Érkezett: 2011. augusztus 31.

Elfogadva: 2011. szeptember 20.

Fiziológiás esetekben a tüdő érrendszerében alacsony nyomásértékek és alacsony vascularis rezisztencia mérhető. Pulmonalis hypertonia (PH) fennállásakor az arteria pulmo-

nalisban a szisztolés nyomás nyugalomban meghaladja a 25 Hgmm-t, és ha ez a nyomásemelkedés csupán az artériás oldalt érinti, azaz a pulmonalis kapilláris éknyomás nem emelkedik

Pulmonalis hypertonia fennállásakor az arteria pulmonalisban a szisztolés nyomás nyugalmában meghaladja a 25 Hgmm-t.

meg (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP < 15 Hgmm), akkor pulmonalis artériás hypertoniáról (PAH) beszélünk (1). A PAH ritka kórkép, de az átlagpopulációhoz mérten viszonylag gyakran fordul elő szisztémás autoimmun betegségek (CTD, connective tissue disease), gyakrabban szisztémás sclerosis (SSc) (2), kevert kötőszöveti betegség (MCTD) (3), ritkábban szisztémás lupus erythematosus (SLE) (3) és rheumatoid arthritis (RA) (4), nagyon ritkán polymyositis/dermatomyositis (5), Sjögren-szindróma (6) esetén.

A szisztémás kórképekhez társuló PAH (CTD-PAH) a PH érvényben lévő beosztása (Dana Point, 2008) (1) alapján az I. csoportba tartozik (1. táblázat). Az átlagpopulációhoz mért gyakoribb megjelenés hátterében az ezekre a kórképekre jellemző immunreguláció-zavar, folyamatosan jelen lévő gyulladás áll (7), ami talajt jelent a PAH lényeges patofiziológiai elemét is jelentő endothelsejt-diszfunkció kialakulásához (8, 9). Az autoimmun betegségekre jellemző akcelerált atherosclerosishoz hasonlóan a PAH hátterében álló immunológiai folyamatok is excesszíven, nagyobb léptékben és mértékben zajlanak, ami gyakoribb és súlyosabb megjelenést eredményez. CTD esetén a túlélési mutatók egyik jelentős befolyásoló tényezője a PAH, hiszen az egyik legsúlyosabb életet veszélyeztető szövődmény (3, 5), de megjelenési gyakorisága, a mortalitást befolyásoló szerepe eltér az egyes kórképekben (3, 5). A CTD-PAH csoporton belül a sclerodermához társuló forma (SSc-PAH) megkülönböztetett figyelmet érdemel, hiszen ezekben az esetekben még gyakrabban és még súlyosabb formában számíthatunk a PAH megjelenésére (2, 3, 5, 10). Ezt az SSc patofiziológiai háttere magyarázza, melyre az immunreguláció-zavar, vasculopathia és fibroblastdiszfunkció együttese jellemző, és miután ezek az eltérések egyértelműen döntő tényezői a PAH kialakulásának is (9), érthető a sclerodermás betegek fokozottabb veszélyeztetettsége a súlyosabb PAH-formák kialakulása tekintetében (3, 5, 8).

Természetesen néhány kérdés még így is felvetődik: Láthatóan egyeznek a háttérben álló tényezők döntő elemei (a CTD és PAH vonatkozásában), a többi szisztémás kórkép esetén miért lényegesen ritkább a PAH előfordulása? Miért nem alakul ki minden SSc-s beteg esetében PAH? Keressük a választ ezekre a kérdésekre, egyelőre úgy tűnik, hogy a háttérben álló fő mechanizmusok kiteljesedéséhez (a szisztémás kórképekre általában is jellemző módon) még egyéb környezeti faktor, trigger jelenléte is szükséges, ami például étrendi hatás, vírusinfekció lehet (8).

1. táblázat. A pulmonalis hypertonia érvényben lévő osztályozása (Dana Point, 2008) (1)

1. Pulmonalis artériás hipertenzió
Idiopathiás PAH
Hereditár PAH
BMPR2
ALK-1, endoglin (+/- HHT)
Társult
Kötőszöveti betegségek
HIV
Portalis hipertenzió
Congenitális szívbetegségek
Schistosomiasis
Krónikus haemolyticus anaemia
PPHN
1' Pulmonalis venoocclusiv betegség (PVOD) és pulmonalis capillaris haemangiomasz (PCH)
2. PH balszívfél-elégtelenséggel
szívelégtelenség
billentyűbetegségek
3. PH tüdőbetegséggel/hypoxia
COPD
Interstitialis tüdőbetegség
Alvási apnoe
Fejlődési rendellenességek
4. PH krónikus thromboticus és thromboemboliás esetekben
TE az a. pulmonalis proximális elzáródásával
TE az a. pulmonalis distalis elzáródásával
Nem thromboticus TE
5. PH ismeretlen eredet mellett

PAH: pulmonalis artériás hypertensio, BMPR2: bone morphogenetic protein, ALK: aktívín receptor like kinase, HHT: hereditár haemorrhagiás teleangiectasia, HIV: human immunodeficientia virus, PPHN: újszülöttkori perzisztáló pulmonalis hipertenzió, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség, TE: tüdőembólia

Állapotfelmérés, monitorozás, szűrés, biomarkerek jelentősége

A szisztémás kórképek esetén a tüdőrintettség gyakori, a klinikai állapot progressziója, a légzőszervi tünetek megjelenése esetén többféle tényező is felvethető a háttérben (11), így fontos a betegek részletes cardiopulmonalis kivizsgálása, sőt a rendszeres szűrés is elengedhetetlen például a PAH kialakulásának irányába. A túlélési adatok egyértelműen mutatják, hogy csak a korai klinikai stádiumban, még kielégítő funkcionális állapotban várhatunk a jelenleg rendelkezésre álló terápiás lehetőségek mellett eredményt (5). A

betegség magasabb átlagéletkora, a társult betegségek fokozott jelenléte, illetve az alapbetegségre jellemző sokszervi érintettség tovább rontják a túlélési esélyeket (3, 5). Nehéz olyan kielégítő tesztet találni, mint az idiopathiás PAH esetén a hatperces séta teszt (6MWT), a WHO funkcionális stádium (FC), vagy a kórházi felvételek gyakorisága, melyek jól tükrözik a PAH változását, hiszen CTD esetén a mozgásszervi status vagy a tüdőparenchyma állapotának rosszabbodása, az alapbetegség aktiválódása is okozhatja az észlelt eltéréseket, panaszokat. Nagyobb nyilvántartások adatai alapján ezekben az esetekben az N-terminalis prohormon agyi natriuretikus peptid (NT-proBNP-) szint emelkedése, a hemodinamikai paraméterek romlása (szívindex, jobb pitvari nyomás), és természetesen az egyéb szervrendszerek állapotának változatlansága támasztja alá a PAH progresszióját (5, 10). Más biomarkerek terén is vannak biztató eredmények, *Alvarado* és munkatársai 20 beteg esetében találták használható mutatónak a szérum-endotelin-1- (ET-1) és endoglinszintjének emelkedését, melyek az egyéb vasculáris tünetekkel, mint például Raynaud-szindrómával is pozitív korrelációt mutattak (12). Érdekes megfigyelés *Hansmann* és munkatársai részéről, hogy PAH-os betegek esetén 50%-kal csökken a keringő endothelialis progenitor sejtek száma, ami véleményük szerint gyors, szűrésre és monitorozásra alkalmas bedside (betegágy melletti) teszt lehet, azonban közel sem tekinthető PAH-ra specifikus mutatónak (13). A PAH fokozott előfordulására utaló klinikai markert sem ismerünk egyelőre. Korábban felmerült a Raynaud-fenomen és az ujjbegyfekélyek prediktív szerepe, ez utóbbi azonban inkább fordított relációban igaz, azaz PAH esetén az ujjbegyfekély gyakrabban észlelhető, melyet a PAH esetén fennálló súlyos vasculopathia eredményez (14). Míg korábban úgy gondoltuk, hogy a limitált cutan scleroderma (lcSSc) formában gyakoribb a PAH, mint a diffúz cutan scleroderma (dcSSc-s) betegek esetében, addig a közelmúltban létrehozott muticentrikus, több mint 3500 beteget felölelő adatbázis (EUSTAR) alapján ez az álláspont nem támasztható alá (15).

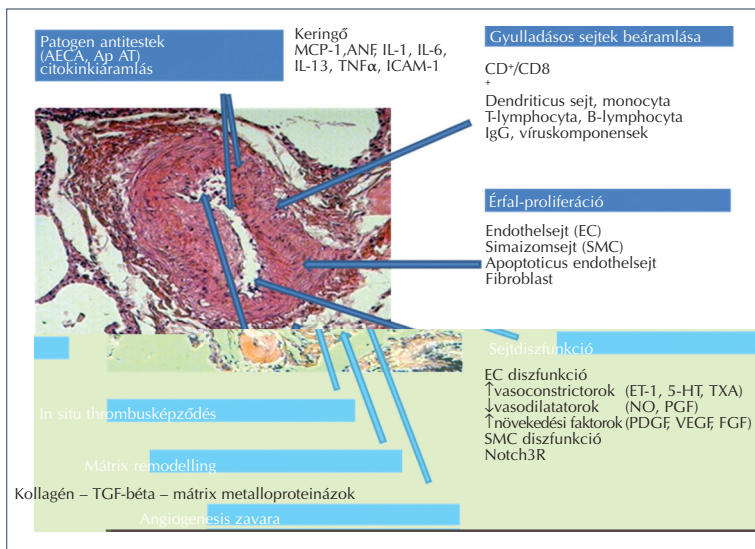
A PAH klinikai tünetei nem specifikusak, leginkább fokozódó dyspnoéval jellemezhető. Az utóbbi években a PAH korai felismerésében, a kórlefolysis, a terápia hatásosságának megítélésében egyre nagyobb szerepe van a transthoracalis Dopplerechokardiográfiának (nem invazív módszer lévén). Optimális lehetőség a szűrővizsgálatok elvégzésére, nagyon megbízhatóan becsülhető a jobb kamrai, ezáltal az arteria pulmonalis nyomás (16), és globális (mind a szisztolés, mind a diasztolés funk-

ciót jellemző) kamrafunkciós mutató, a Tei-index meghatározásával már korai stádiumban felismerhetők a jobbkamra-funkció károsodásának jelei (17, 18). A PAH kimutatására azonban jelenleg is a jobbszívfél-katéterezés a „gold standard” módszer, mely lehetőséget ad a nyomásviszonyok pontos mérése mellett a pulmonalis keringés hemodinamikai viszonyainak vizsgálatára, a PCWP mérésére is (16). Legújabban szív-MR-vizsgálattal mutatták ki *Hesselstrand* és munkatársai CTD-PAH esetén a jobbkamra-funkció károsodását, ami mind a jobb kamrai volumenek, mind pedig a jobb kamrai szisztolés funkció terén igazolható volt. A szív-MR-vizsgálat emellett az elsősorban a jobb kamrát érintő fibrosist is mutatta mind a CTD-PAH, mind a scleroderma (PAH nélküli) betegek esetében (19). Az adatok arra is utalnak, hogy kombinált cardiopulmonalis terheléssel tesztekkel egyre jobb esélyünk van a pulmonalis vasculopathia, és ez által a PAH korai kimutatására (20).

Patofiziológiai tényezők

A szisztémás autoimmun kórképekhez társuló PAH klinikai, hemodinamikai és patomorfológiai jellemzőiben számos ponton megegyezik az idiopathiás formával. Kialakulásának hátterében egyértelműen döntő, kezdeti tényező a *tüdővasculatura endothelsejt-diszfunkciója, majd az obliteratív vasculopathia* kialakulása, ami a pulmonalis artériás nyomás emelkedéséhez vezet (3, 8, 9). A *tüdővasculatura* jellegzetes, vasculáris remodellingnek nevezett morfológiai változását elindító tényezők, 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 [szabad gyökök, drogok, infekció (humán immunodeficientia-vírus, HIV; humán herpeszvírus, HHV8), immunológiai folyamatok] egyaránt lehetnek (9). A szisztémás kórképekre jellemző *folyamatos alacsony aktivitású gyulladás és immunregulációzavar* kimutatható, az adhézis molekula (intercellularis adhéziós molekula-ICAM-1, vasculáris adhéziós molekula-VCAM-1, sP-selectin) emelkedett szintje, az immunkompetens sejtek (macrophagok, T- és B-sejtek, dendritikus sejtek), a komplementdepositumok jelenléte a pulmonalis erek falában, a proinflammatorikus citokinprofil [interleukin (IL) -1, IL-6, tumornecrosisfaktor (TNF) -alfa] az immunológiai mechanizmusok jelentőségét mutatják a PAH kialakulása során (8, 9, 21). A szisztémás autoimmun betegségekre jellemző *patogén*

Csak korai klinikai stádiumban várhatunk a jelenleg rendelkezésre álló terápiás lehetőségek mellett eredményt.



1. ábra. A PAH háttérében álló fő patofiziológiai tényezők

AECA: endothel elleni antitest, AP AT: foszfolipid elleni antitest, MCP-1: monocyta kemotaktáns protein-1, ANF: antinukleáris faktor, IL: interleukin, TNF-alfa: tumornekrózis-faktor-alfa, ICAM-1: intercelluláris adhéziós molekula, IgG: immunglobulinG, TGF-β: transformin growth faktor-β, MMP: mátrix metalloproteináz, ET-1: endotelin-1, 5-HT: 5-hydroxitriptamin, TXA: tromboxán, NO: nitrogén-monoxid, PDGF: trombocytaderetű növekedési faktor, VEGF: vasculáris endothelialis növekedési faktor, FGF: fibroblastederetű növekedési faktor

2. táblázat. PAH kialakulására hajlamosító tényezők az egyes szisztémás autoimmun kórképekben

szisztémás kórkép	SSc	MCTD	SLE	RA, Ss, PM/DM
hajlamosító tényező				
Autoimmun gyulladás	++	++	++	++
AP AT-k jelenléte	+	+	++	+
AECA jelenléte	++	++	++	+
Vasculopathia	+++	++		
Fibrosis	+++			
Angiogenesis sérülése	+++			

AECA: endothel elleni antitest, AP AT: foszfolipid elleni antitest, MCTD: kevert kötőszöveti betegség, PM/DM: polymyositis/dermatomyositis, RA: rheumatoid arthritis, SLE: szisztémás lupus erythematosus, Ss: Sjögren-szindróma, SSc: scleroderma

Biztató eredmények születnek az autológ őssejtek alkalmazásával.

autoantitestek jelenléte még tovább generálja a folyamatot. Li és munkatársai vizsgálatai alapján az endothelsejt elleni antitest (AECA) 22 kD-os formája egyértelműen csak a PAH előfordulásakor volt kimutatható, míg a 75 kD-os forma a PAH mellett az egyéb vasculáris tünetekkel (mint Raynaud-fenomén) is pozitív korrelációt mutatott (22). Klinikánkon MCTD-PAH-os betegek esetében igazoltuk az emelkedett AECA-szintet, ami az endothelaktivációs markerek (thrombomodulin és von Willebrand-faktor-antigén) emelkedett szintjével is pozitív korrelációt mutatott (23). Emellett SSc-PAH esetén az U3RNP/fibrillarín elleni antitest jelenléte, úgy

tűnik, fokozza, míg a topoizomeráz (Scl-70) elleni antitest jelenléte csökkenti a PAH kialakulásának esélyét (24). Az antifoszfolipid antitestek (AP AT) jelenléte a PAH egyik lényeges patomorfológiai elemét képező lokális thrombusképződés folyamatát erősítheti, és ugyan SSc és MCTD esetében ritkább az előfordulásuk, SSc-PAH-os betegekben a kardiolipin elleni AT (25), míg MCTD-PAH-os betegek esetében az β2-glikoprotein I elleni AT előfordulása egyértelműen korrelált a PAH jelenlétével (26). SLE-ben a PAH nem túl gyakori, de ha kialakul, jellemzően súlyosabb formát jelent, melynek egyik oka lehet az egyidejű, gyakori AP AT-jelenlét. Chung és munkatársai SLE-PAH esetén 55%-ban mutattak ki AP AT-t (27).

Az endothelsejt-diszfunkció következtében a vasoconstrictiót (endothelin-1, tromboxán A, szerotonin, angiotenzin-konvertáló enzim) és vasodilatatót (NO, prosztaciklin) szabályozó faktorok/folyamatok egyensúlya megbomlik, az intimahyperplasia és endothelsejt-proliferáció mellett mediahypertrophia és lokális thrombusképződés is megfigyelhető, összességében kialakul a PAH egyik fő patomorfológiai jellegzetessége, a plexiform laesia (9). A vasculáris simaizomsejtek differenciálódását, proliferációját és apoptózisát szabályozó (összességében vasoconstrictiót eredményező) Notch3 receptor fokozott expressziójára utaló adatok is ismertek PAH fennállása esetén (28). További additív tényező a sérült angiogenesis, mely szintén elsősorban sclerodermás betegek esetén észlelhető (29). Jellemző a vasculáris sérülést követő fiziológias helyreállító funkció károsodása, a nagymértékben megnövekvő érújdonképződés, és a környező szövetek reaktív proliferációja a mátrix metalloproteinázok (MMP) bevonásával. A proangiogen hatású növekedési faktorok [vasculáris endothelialis (VEGF), trombocytaderetű (PDGF), fibroblast (FGF) -2, -4; placentanövekedési faktor (PlGF)] és MMP-k (MMP-1, MMP-9)] emelkedett szintje mutatható ki sclerodermás betegek esetében (29). A folyamatot fiziológias keretek között tartó proangiogen és antifibroticus hatású hepatocytá növekedési faktor (HGF) szintje pedig csökkent. Az angiogeneticus folyamatok komplex, szerteágazó károsodására utal, hogy a HGF és a VEGF is pozitív korrelációt mutat SSc-PAH-os betegek esetében a szisztolés jobb kamrai nyomásemelkedés mértékével (9, 29, 30). A PAH háttérében álló fő patofiziológiai tényezőket az 1. ábra mutatja, az egyes szisztémás kórképek esetén fennálló PAH kialakulását segítő, hajlamosító tényezőket a 2. táblázat tartalmazza.

A pulmonalis artériás hipertonia kezelése

A PAH kezelése nem egyszerű, nem is tekinthető megoldottnak, sőt a CTD-PAH csoporton belül sem követhetünk egyértelmű, előre meghatározott algoritmusokat, melynek elsődleges oka, hogy a betegség kifejezett ritkasága miatt nem állnak rendelkezésre nagy betegszámú, multicentrikus vizsgálatok vizsgálatok. A PAH többféle etiológiájú formáját felölelő vizsgálatok részeként 20–90 beteget érintő csoportanalízisek adataira támaszkodhatunk (3, 5, 31). Több kórkép, elsősorban az SLE, MCTD, ritkábban RA esetén is kialakulása az alapbetegség aktivitását jelenti, emiatt az időben megkezdett, hatásos immunszuppresszív kezelés döntő jelentőségű lehet a sikeres kezelésben, ami elsősorban pulzus- vagy nagy dózisú szteroid és ciklikus cyclophosphamidkezelés lehet (32). SSC-hez társuló PAH esetén az irodalmi adatok nem támasztják alá az immunszuppresszív kezelés ilyen mértékű hatékonyságát, leginkább a ciklikus cyclophosphamidkezelés hatásossága merül fel, a szteroid egyértelműen csak kis dózisban (maximálisan 15 mg/nap) jöhet szóba a scleroderma renalis krízis elkerülése végett (33). Az utóbbi időben súlyos, kritikus állapotú CTD-s betegek esetében a kóros immunológiai szabályozás átmeneti felfüggesztése és megváltoztatása révén biztató eredmények születnek az autológsejt-kezelés alkalmazásával. Súlyos, terápiarefrakter CTD-PAH-ban ennek alkalmazása is kezelési alternatíva lehet (34). Tekintve a háttérben álló számos azonos tényezőt, ezen túlmenően az idiopathiás PAH kezelése során nyert tapasztalatok az irányadók CTD-PAH esetén, de természetesen azzal, hogy az egyes esetekben mindig egyéni mérlegelés szükséges (3, 31). A PAH-specifikus terápia alapját a vasodilatator [foszfodiészterázgátlók (PDE-5), prostanoidok, endothelinreceptor-antagonisták (ERA)] és antikoaguláns kezelés jelenti, melyet a diuretikumok, a digitális, a Ca-csatorna-blokkolók, az oxigén és nitrogén-monoxid-inhalálás egészíthet ki (35–38). A prostanoidok (elsősorban: eprostenol és az inhalációs formá-

jú iloprost) és PDE-5-gátlók (sildenafil és tadalafil) alkalmazása monoterápiában javított ugyan a betegek állapotán, de összességében nem hozott jelentős sikert (5, 37). Az utóbbi néhány év eredményei (TRUST, BREATHE-1, STRIDE, ARIES1,2 vizsgálatok) az ERA-k lényegesen jobb hatékonyságát mutatják, akár a funkcionális stádiumot, a 6MWT-t, vagy a hemodinamikai paraméterek változását tekintjük, és még jobb eredményeket remélünk a folyamatban lévő többszörös kombinációt alkalmazó klinikai vizsgálatoktól (PACES, TRIUMPH, PHIRST) (3, 5, 38). A PDE-5-gátlók és ERA-k a vasodilatator hatás mellett még egyéb hasznos terápiás effektussal is rendelkeznek PAH esetén. A PDE-5-gátlók gátolják a TH1-sejteket, ezáltal antiinflammatorikus hatásúak, javítják az endothelsejt-diszfunkciót, másrészt mindkét csoport az antifibroticus hatása révén az alapbetegséget is befolyásoló kezelési lehetőséget jelenthet (37, 38). A 2-es típusú diabetes kialakulásában is szerepet játszó peroxisomproliferációt aktiváló receptor-gamma (PPAR γ) kóros expressziója, illetve funkciója is a fibrosis- és a vascularis remodelling folyamatának fokozódásával jár, ami miatt a későbbiekben mint potenciális terápiás célpont szintén bekerülhet a PAH kezelésébe (39). A PAH kezelése intenzív kutatás tárgyát képezi napjainkban is. Több, a patológiás fibrosist befolyásoló új készítménnyel folynak jelenleg is klinikai vizsgálatok, mint a fasudil (Rho-kináz-gátló), a riosiguat (szolúbilis guanilat-cikláz-aktivátor), és az imatinib, nilotinib (tirozinkináz-gátló) (40).

A PAH és azon belül is a CTD-PAH csoport kifejezetten rossz prognózissal járó kórkép (5), komplex patogeneziséből adódóan a minél korábbi stádiumban kezdett többféle támadáspontú kezelés az, amitől megfelelő terápiás effektust várhatunk. Több esetben számoltak be sikeres kezelésről szisztémás autoimmun kórképhez társuló PAH esetén, melyeknél a korai felismerés, időben kezdett, komplex terápia egyértelműen meghatározó szerepet játszott. Ez rámutat arra, hogy a betegeket feltétlenül a kezelésükre, gondozásukra, a rendszeres szűrővizsgálatokra felkészült centrumokban kell ellátni.

A betegeket a kezelésükre, gondozásukra, a rendszeres szűrővizsgálatokra felkészült centrumokban kell ellátni.

Irodalom

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S43-54.
2. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(10):1809-15.
3. Vonk MC. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disease- a devastating complication. *European Cardiovascular Disease* 2007;69-73.
4. Shariff N, Kumar A, Narang R, Malhotra A, Mukhopadhyaya S, Khanna S. A study of pulmonary arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 2007;115(1):75-6.
5. Coghlan JG, Pope J, Denton CP. Assessment of endpoints in pulmonary arterial hypertension associated with

- connective tissue disease. *Curr Opin Pulm Med* 2010 (16)(suppl 1):S27-34.
6. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(5):299-315.
 7. Profumo E, Buttarì B, Rigano R. Oxidative Stress in cardiovascular Inflammation: Its Involvement in Autoimmune Responses. *Int J Inflamm* 2011;2011:295705.
 8. Nicolls MR, Taraseviciene-Stewart L, Rai PR, Badesch DB, Voelkel NF. Autoimmunity and pulmonary hypertension: a perspective. *Eur Respir J* 2005;26(6):1110-8.
 9. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores S, Grimminger F. Inflammation, Growth factors, and Pulmonary Vascular Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S10-9.
 10. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, Mc Goon M, Badesch D, et al. Characterisation of connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension from the reveal registry: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010;138(6):1383-94.
 11. Du Bois RM, Wells AU. The lungs and connective tissue diseases. In: Murray and Nadels Textbook of Respiratory Medicine. Elsevier 2005;1620-22.
 12. Coral-Alvarado P, Quintana G, Garces MF, Cepeda LA, Caminos JE, Rondon F, et al. Potential biomarkers for detecting pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2009;29:1017-24.
 13. Hansmann G, Plouffe BD, Hatch A, von Gise A, Sallmon H, Zamanian RT, et al. Design and validation of an endothelial progenitor cell capture chip its application in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Mol Med (Berl)*, 2011 Jul 7. [Epub ahead of print]
 14. Sunderkötter C, Hergott I, Brückner C, Moinzadeh P, Pfeiffer C, Gerst J, et al. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol* 2009;160(4):835-43.
 15. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66(6):754-63.
 16. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(Suppl 1):14S-34S.
 17. Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FHJ, van Riel PLCM, Verheugt FWA, van Dijk APJ. Right ventricle Tei-index: A tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiography* 2007;8:317-21.
 18. Vegh J, Hegedus I, Szegedi G, Zeher M, Bodolay E. Diastolic function of the heart in mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 2007;26:176-81.
 19. Hesselstrand R, Scheja A, Wuttge DM, Arheden H, Ugander M. Enlarged right-sided dimensions and fibrosis of the right ventricular insertion point on cardiovascular magnetic resonance imaging is seen early in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 2011;40:133-138.
 20. Dumitrescu D, Oudiz RJ, Karpouzas G, Hovanessian A, Jayasinghe A, Hansen JE, et al. Developing pulmonary vasculopathy in systemic sclerosis, detected with non-invasive cardiopulmonary exercise testing. *PLoS One* 2010;13;5(12):e14293.
 21. Tanaseanu C, Tudor S, Tamsulea I, Marta D, Manea G, Moldoveanu E. Vascular endothelial growth factor, lipoprotein-associated phospholipase A2, sP-selectin and antiphospholipid antibodies, biological markers with prognostic value in pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease and systemic lupus erythematosus. *Eur J Med Res* 2007;26;12(4):145-51.
 22. Li MT, Ai J, Tian Z, Fang Q, Zheng WJ, Zeng XJ, et al. Prevalence of anti-endothelial antibodies in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Chin Med Sci J* 2010;25(1):27-31.
 23. Vegh J, Szodoray P, Kappelmayer J, Csipo I, Udvardy M, Lakos G és mtsai. Clinical and immunological characteristics of mixed connective tissue disease (MCTD) associated with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Scand J Immunol* 2006;64:69-76. (IF:1,912)
 24. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:516-22.
 25. Assous N, Allanore Y, Batteux F, Meuna C, Toulon P, Weill B, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(2):199-204.
 26. Hasegawa EM, Caleiro MTC, Fuller R, Carvalho JF. The frequency of anti-beta2-glycoprotein I antibodies is low and these antibodies are associated with pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue disease. *Lupus* 2009;18(7):618-21.
 27. Chung SM, Lee CK, Lee EY, Yoo B, Lee SD, Moon HB. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol* 2006;25:866-72.
 28. Li X, Zhang X, Leathers R, Makino A, Huang C, Parsa P, et al. Notch3 signaling promotes the development of pulmonary arterial hypertension. *Nature Medicine* 2009;15(11):1289-97.
 29. Hummers LK, Hall A, Wigley FM, Simons M. Abnormalities in the regulators of angiogenesis in patients with scleroderma. *The Journal of Rheumatology* 2009;36(5):576-82.
 30. Papaioannou A, Zakythinos E, Kostikas K, Kiropoulos T, Koutsokera A, Ziogas A, et al. Serum VEGF levels are related to the presence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *BMC Pulm Med*. 2009;9:9:18.
 31. Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;30;54(1 Suppl):S78-85.
 32. Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;130:182-9.
 33. Opitz C, Klein-Weigel PF, Riemekasten G. Systemic sclerosis - a systematic overview: part 2 - immunosuppression, treatment of SSc-associated vasculopathy, and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Vasa* 2011;40(1):20-30.
 34. Zeher M, Papp G, Szodoray P. Autologous haemopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11(9):1193-201.
 35. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis : a report from the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):620-8.
 36. Vegh J, Soos G, Csipo I, Demeter N, Thomas B, Dezso B és mtsai. Pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue disease: succesful treatment with Iloprost. *Rheumatol Int* 2006;26(3):264-9.
 37. Shenoy P, Agarwal V. Phosphodiesterase inhibitor sin the management of autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews* 2010;9:511-5.
 38. Shetty N, Derk CT. Endothelin receptor antagonists as a disease modifiers in systemic sclerosis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011;10(1):19-26.
 39. Wei J, Bhattacharyya S, Varga J. Peroxisome proliferator-activated receptor γ : innate protection from excessive fibrogenesis and potential therapeutic target in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:671-6.
 40. Fukumoto Y, Shimokawa H. Recent progress in the management of pulmonary hypertension. *Circ J* 2011;25;75(8):1801-10.