

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

INTERSTICIJSKA BOLEST PLUĆA (IBP) U SISTEMSKOJ SKLEROZI (SSc) INTERSTITIAL LUNG DISEASE (ILD) IN SYSTEMIC SCLEROSIS (SSc)

Srđan Novak

Sažetak

Intersticijska bolest pluća je česta komplikacija sistemske skleroze koja nerijetko ima lošu prognozu te je zajedno s plućnom arterijskom hipertenzijom najčešći uzrok smrti u ovoj bolesti. U otkrivanju i praćenju iste, najvažnije metode su CT visoke rezolucije te funkcionalni testovi plućne funkcije. Odluka o započinjanju liječenja često je vrlo teška. Kandidati za imuno-

supresivno liječenje su obično bolesnici u kojih sistemska bolest kratko traje i u kojih dolazi do naglog pada DCO. Kao lijek izbora najčešće se spominje ciklofosfamid primjenjen intavavenski u mjesečnim intervalima zajedno s malim dozama glukokortikoida iako se u liječenju primjenjuju i drugi imunosupresivi, najčešće azatioprin ili mikofenolat mofetil.

Ključne riječi

ciklofosfamid, imunosupresivno liječenje, intersticijska bolest pluća, sistemska skleroza

Summary

Interstitial lung disease is a frequent complication of systemic sclerosis that often has a poor prognosis and together with pulmonary arterial hypertension are the most common cause of death in scleroderma patients. For detection and evaluation of interstitial lung disease, high-resolution CT and pulmonary functional tests are pivotal. The decision about whether to start treatment

is often the most difficult challenge. Patients with short duration of systemic disease with recent deterioration in DCO are the candidates for immunosuppressive therapy. Best current initial treatment is intravenous monthly cyclophosphamide together with low-dose oral glucocorticoids although azathioprine and mycophenolate mofetil are also widely used.

Keywords

cyclophosphamide, immunosuppressive therapy, interstitial lung disease, systemic sclerosis

Uvod

Intersticijska bolest pluća (IBP) je česta komplikacija sistemske skleroze (SSc), odgovorna je za lošu kvalitetu života bolesnika sa SSc, a zajedno s plućnom hipertenzijom predstavlja vodeći uzrok smrtnosti u ovoj

bolesti. Zahvaćanje pluća u SSc loš je prognostički znak (1,2). U ovom članku dat je osvrt na definiciju, kliničku sliku, dijagnozu, prognozu te liječenje intersticijske bolesti pluća u sistemske sklerozi.

Definicija

Termin IBP povezana sa SSc se danas najčešće koristi da bi se opisala heterogena grupa poremećaja pluća koja ima slična klinička, radiološka ili patološka očitovanja.

Termini koji su se ranije koristili za takve poremećaje su fibrozirajući alveolitis, intersticijska plućna fibroza i idiopatski intersticijski pneumonitis.

Nespecifična intersticijska pneumonija (NSIP od engl. nonspecific interstitial pneumonia) je najčešći patohistološki supstrat kojeg možemo naći u bolesnika koji imaju IBP povezanu sa SSc (3). Ona je karakterizirana upalom (tzv. stanični NSIP) i fibrozom (tzv. fibrotični NSIP) u različitim omjerima. Vjeruje se da je stanični NSIP rani oblik fibrotičnog NSIP-a (3). U manjem bro-

doc.dr.sc. Srđan Novak

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka ♦ Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka

ju bolesnika patohistološki supstrat u IBP povezanoj sa SSc nazivamo UIP (od engl. usual interstitial pneumonia), a on predstavlja znatno heterogeniji oblik koji se sastoji od područja fibroze, žarišta fibroblasta, oskudne

upale i područja poput pčelinjih saća (engl. *honeycombing*) koja se izmjenjuju sa zdravim plućem. Neka istraživanja su pokazala da bolesnici s UIP imaju lošiju prognozu nego oni s NSIP (4).

Klinička slika

Najčeći respiratorni simptomi koji upućuju na razvoj IBP su dispneja u naporu, neproduktivni kašalj i hipoksija. Međutim, oni mogu biti prisutni i u bolesnika koji imaju vaskularnu bolest pluća. Pažljiv fizikalni pregled tu može biti od pomoći obzirom da naglašena pulmonalna komponenta drugog srčanog tona, šum nad pulmonalnim

ili trikuspidalnim učem te jugularna distenzija upućuju na plućnu hipertenziju. U auskultatornom nalazu u IBP dominiraju obostrani bazilarni fini inspiratorni hropčići.

Oko 10% simptomatskih bolesnika može imati urednu radiološku snimku pluća tako da klasična snimka pluća ima malu senzitivnost za ranu bolest pluća.

Dijagnoza

Za dijagnosu IBP u SSc vrlo je važno određivanje plućnih funkcijskih testova koji ukazuju na restriktivne smetnje. Smanjen je forsirani vitalni kapacitet i difuzija za ugljični monoksid (DCO). Međutim, kada se na siprometriji nađu restriktivne smetnje, plućna bolest je obično već uznapredovala (5). Smanjenja difuzija za CO se smatra ranim znakom plućne bolesti u SSc kao i važnim prediktorom mortaliteta (6). Međutim, ona može odražavati i plućnu hipertenziju, pa je tako izolirano smanjenje DCO u limitiranoj sklerodermiji važan prediktor razvoja plućne hipertenzije (7).

CT visoke rezolucije (HRCT od engl. high resolution computed tomography) pluća je ključna neinvazivna tehnika za dijagnozu IBP povezane sa SSc. Smatra se vrlo senzitivnim u predskazivanju histoloških karakteristika parenhimnih oštećenja pluća tako da je biopsija pluća u većini slučajeva nepotrebna. Iako promjene po tipu mliječnog

stakla (engl. *ground glass*) koje se mogu uočiti na HRCT nisu sinonim za alveolitis one najčešće upućuju upravo na njega. HRCT je vrlo senzitivna metoda za određivanje opsega i težine zahvaćenosti pluća a obzirom da populacija stanica u bronho-alveolarnom lavatu (BAL-u), drugoj važnoj metodi u evaluaciji zahvaćanja pluća u SSc, nije jednaka u svim dijelovima pluća, upravo je HRCT važan da bi identificirao područja pluća s različitom upalnom aktivnosti (5). Tipični znakovi zahvaćanja pluća na HRCT su zadebljanja interlobularnih septi, subpleularne ciste i područaj poput pčelinjih saća. Drugi mogući nalazi su subpleularni mikronoduli, bronhiektazije i bronhioloektazije i već spomenute promjene poput mliječnog stakla. U cilju procjene opsega zahvaćenosti pluća neki autori koriste kvantitativne bodovne izračune, dok je ipak još uvijek uvriježenija interpretacija nalaza na temelju kvalitativne podjele koja razlikuje normalno pluće/mliječno staklo/fibrozu (5).

Prognoza

Više radova je ukazalo da u bolesnika sa SSc, IBP predskazuje povećanu smrtnost (6,8,9). Prognostička uloga biopsije pluća je mala. Istraživanje Bourosa i suradnika pokazalo je da se 5-godišnje preživljavanje nije razlikovalo u bolesnika s NSIP i s UIP iako su oni s UIP imali uznapredovaliju bolest i niži DCO (8). Bolji predskazatelji tijekom IBP su testovi koji evaluiraju funkcionalno oštećenje tako da su markeri loše prognoze niski DCO i brzo i veliko sniženje DCO unutar 3 godine (8,9). Prognostička uloga BAL-a još uvijek ostaje nejasna. Jedna retrospektivna studija pokazala je da povećan broj eozinofila u BAL-

u implicira lošu prognozu, međutim veliko prospektivno istraživanje na 141 bolesnika nije pokazalo da je veći udio eozinofila u BAL-u korelirao s povećanom smrtnosti ili stupnjem funkcionalnog oštećenja (8,10). Veći udio neutrofila u BAL-u je povezan s većim opsegom zahvaćenosti pluća na HRCT i ranim mortalitetom dok isto nije bilo prediktivno za stupanj funkcionalnog oštećenja (10). U jednom drugom prospektivnom istraživanju prisustvo ili odsustvo neutrofila u BAL-u nije predskazivalo pogoršanje ili odgovor na liječenje (11). Ono što je neupitno je da je BAL koristan u isključivanju infekcije.

Liječenje

Cilj liječenja IBP u SSc je sprečavanje razvoja fibroze pa je samim time imperativ rano prepoznavanje upale i ciljno djelovanje na nju. Kad već nastane, fibroza je ireverzibilna. Idealan bolesnik u kojeg treba započeti s liječenjem je onaj koji ima alveolarnu i intersticijsku upalu (1). Odluka o tome kada započeti liječenje je često teška zbog toga što mnogi bolesnici imaju ograničenu plućnu fibrozu koja ne mora uvijek progredirati, ali

i zbog toga što moramo imati na umu toksičnost imunosupresivnih lijekova. Njihov učinak nije uvijek zadovoljavajući te uglavnom nema impresivnog poboljšanja bolesti. Usprkos navedenom treba zauzeti afirmativan stav i započeti imunosupresivo liječenje u bolesnika koji imaju respiratorne simptome, abnormalne funkcionalne testove i znakove aktivne bolesti što obuhvaća rani stadij bolesti i promjene poput mliječnog stakla na HRCT-u.

Većina autora slaže se da liječenje treba započeti kad je DCO niži od 50% ali svakako treba imati na umu i naglo pogoršanje DCO (1,6). Bolesnici s kraćim trajanjem bolesti (12-24 mjeseci) imaju češće znakove aktivne upale i veću korist od inicijalnog imunosupresivnog liječenja nego oni s dugotrajnom bolešću. Upravo zbog toga u prvih 5 godina trajanja sistemske bolesti potrebno je često i redovito monitoriranje plućne funkcije (6).

Mali je broj randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja s imunosupresivnim lijekovima u IBP povezanoj sa SSc. Razlog tome svakako je heterogenost bolesti pluća u SSc, različita težina bolesti te činjenica da je u tako teških bolesnika etički upitno provoditi placebo kontrolirana istraživanja. Nadalje, problem je i to što istraživanja najčešće obuhvaćaju odgovor na liječenje u razdoblju od 6 do 12 mjeseci pa nema puno podataka o daljnjem tijeku bolesti.

Iako se glukokortikoidi često rabe kao prvi lijek u liječenju IBP, dokazi o njihovom učinku manjkaju, a ono što dodatno ograničava njihovu upotrebu u IBP povezanoj sa SSc je opasnost od renalnih kriza koje imaju smrtnost od 50% usprkos liječenju ACE inhibitorima (12,13). Ipak, male doze glukokortikoda (do 10 mg prednizona dnevno), često u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima, se i dalje koriste u liječenju IBP povezane sa SSc.

Iako se razni imunosupresivni lijekovi empirijski koriste u liječenju IBP najviše publiciranih podataka ima o primjeni ciklofosfamida (11,14-20). Njegova primjena može biti oralna, iako su iskustva u drugim autoimunim bolestima pokazala da je intravenozna primjena sigurnija. Učinkovitost primjene oba oblika ciklofosfamida potvrđena je u više kliničkih istraživanja (11,14-20). Imajući u vidu toksičnost oralne primjene ciklofosfamida, danas najviše pristaša ima intravenozna pulsna primjena ciklofosfamida u mjesečnim intervalima s malim dozama glukokortikoida (<10 mg prednizona) (stupanj dokaza 2B). Takva pulsna primjena ciklofosfamida u mjesečnim intervalima dovela je do statistički značajnog poboljšanja DCO te smanjenja opsega zahvaćenih područja pluća na CT-u (18-20). U navedenim kliničkim studijama uz primjenu pulsniha doza ciklofosfamida korištene su i različite doze glukokortikoida.

Literatura

1. Panagiota IL, Wells AU. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:748-755.
2. Ferri G, Valentini G, Cozzi F. i sur. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serological features and survival in 1 012 Italian patients. *Medicine* (Baltimore) 2002;82:139-153.
3. King TE Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:268.

Kod Giacomellija i suradnika (18) tijekom prvog mjeseca liječenja primjenjivan je prednizon 25 mg dnevno a potom 5 mg dnevno dok je je kod Griffithsa i suradnika (20) primjeni pulsa ciklofosfamida (15 mg/kg) prethodio puls metilprednizolona (10 mg/kg). U istraživanju Pakasa i suradnika (19) pokazalo se da je ciklofosfamid bio učinkovitiji u grupi bolesnika koja je primala veće doze glukokortikoida.

Azatioprin je alternativni imunosupresivni lijek u IBP povezanoj sa SSc u bolesnika koji nisu kandidati za ciklofosfamid. Primjenjuje se obično u dozi 2,5 mg/kg. U malom istraživanju u 11 bolesnika primjena azatioprina dovela je do poboljšanja > od 10% u 5 bolesnika (21). Istraživanje u 60 bolesnika s ranom difuznom SSc i IBP pokazalo je da je azatioprin manje učinkovit od oralnog ciklofosfamida (22). Azatioprin može imati značajnu ulogu kao lijek održavanja nakon što što je intravenoznom primjenom ciklofosfamida postignuto poboljšanje ili stabilizacija plućnih funkcionalnih testova (23).

U zadnje vrijeme sve je raširenija primjena mикоfenolat mofetila (MMF) u različitim sistemskim autoimunim bolestima. Razlog tome svakako je i njegov dobar sigurnosni profil. U dvije retrospektivne studije liječenje MMF-om do ukupno 24 tjedana pokazalo je poboljšanje ili stabilizaciju plućnih funkcionalnih testova u bolesnika sa IBP i SSc (24,25). Čini se da bi MMF bio logičan izbor kao lijek održavanja nakon postignutog poboljšanja primjenom intravenoznog ciklofosfamida (26,27).

Imanitib mesilat je inhibitor c-abl protein tirozin kinaze koji je efikasan u liječenju kronične mijeloidne leukemije i GIST-a. Obzirom da selektivna inhibicija tirozin kinaze interferira s PDPG i TGF beta koji su dva ključna medijatora fibrotičkog procesa u SSc (28) očekivalo se da bi primjena ovog lijeka mogla biti korisna u SSc (29). Klinička istraživanja su u tijeku, međutim preliminarni rezultati ipak su razočaravajući, a od nuspojava dominira retencija tekućine (30).

Od ostalih lijekova koji se mogu primjenjivati u liječenju najtežih oblika IBP u SSc spominju se IVIG u velikim dozama, zatim rituksimab kao i autologna transplantacija hematopetskih stanica kojoj prethodi imunoablaicijsko liječenje (31,32).

4. Veeraghavan S, Nicholson AG, Wells AU. Lung fibrosis: new classification and therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:500-504.
5. Bijlsma JWJ. Eular compendium on rheumatic disease. *BMJ* 2009;293.
6. Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis (editorial). *Ann Rheum Dis* 2003;62:97-99.
7. Steen V, Medsger TA. Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic scler-

rosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:516-522.

8. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG. i sur. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1581.

9. Steen VD, Medsger TA. Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437.

10. Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR. i sur. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum* 2007;56:2005.

11. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ. i sur. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655.

12. Steen VD, Medsger TA. Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that could precipitate or protect from development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1613-1619.

13. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR. Predictors and outcome of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2983-2989.

14. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J. i sur. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962.

15. White B, Moore WC, Wigley FM. i sur. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000;132:947.

16. Khanna D, Yan X, Tashkin DP. i sur. Impact of oral cyclophosphamide on health-related quality of life in patients with active scleroderma lung disease: results from the scleroderma lung study. *Arthritis Rheum* 2007;56:1676.

17. Martinez FJ, McCune, WJ. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2707.

18. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F. i sur. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002;29:731.

19. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K. i sur. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002;29:298.

20. Griffiths B, Miles S, Moss H. i sur. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using

pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 2002;29:2371-2378.

21. Dheda K, Laloo UG, Cassim B, Mody GM. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2004;23:306.

22. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25:205.

23. Berezne A, Ranque B, Valeyre D. i sur. Therapeutic Strategy Combining Intravenous Cyclophosphamide Followed by Oral Azathioprine to Treat Worsening Interstitial Lung Disease Associated with Systemic Sclerosis: A Retrospective Multicenter Open-label Study. *J Rheumatol* 2008;35:1064.

24. Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR. i sur. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008;102:150.

25. Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008;133:455.

26. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A. i sur. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006;130:30.

27. Koutroumpas A, Ziogas A, Alexiou I, Barouta G, Sakkas LI. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2010 Jun 10. [Epub ahead of print]

28. Distler JH, Jungel A, Huber LC. i sur. Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum* 2007;56:311.

29. van Daele PL, Dik WA, Thio HB. i sur. Is imatinib mesylate a promising drug in systemic sclerosis? *Arthritis Rheum* 2008;58:2549.

30. Pope J, McBain L, Petrlich L, Watson S, Vanderhoek L. A proof of concept trial of Gleevec (imatinib) in active diffuse scleroderma. Knjiga sažetaka 1. Svjetskog kongresa sistemske skleroze. *Clin Exp Rheumatol* 2010;S.10.03.

31. Ong VH, Denton CP. Innovative therapies for systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2010 May;22(3):264-72.

32. Quillinan NP, Denton CP. Disease-modifying treatment in systemic sclerosis: current status. *Curr Opin Rheumatol* 2009 Nov;21(6):636-41.