

11. Kevin R. Flaherty, Jeanette A. Mumford, Susan Murray, Ella A. Kazerooni, Barry H. Gross, Thomas V. Colby, William D. Travis, Andrew Flint, Galen B. Toews, Joseph P. Lynch III, and Fernando J. Martinez. Prognostic Implications of Physiologic and Radiographic Changes in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 168. pp 543–548, 2003.
12. Robert D. Suh, Jonathan G. Goldin, High-Resolution Computed Tomography of Interstitial Pulmonary Fibrosis; *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:623–633.
13. Wescott JL, Cole SR (1986) Traction bronchiectasis in endstage pulmonary fibrosis. *Radiology* 161 :665–669.

AFECTAREA PULMONARĂ ÎN SCLERODERMIA DE SISTEM: DE LA PATOGENIE LA TRATAMENT

Natalia Bursacovschi

(Conducător științific – Munteanu Oxana, asist. univ.)

Catedra Medicină internă nr. 1 USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Lung involvement in systemic sclerosis: from pathogenesis to treatment

We describe a case of systemic scleroderma with the lung involvement (pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension) - in a patient with dyspnea and dry cough, the diagnosis confirmed by imagistic examinations (chest X-ray, CT of the thorax) and echocardiography.

Rezumat

Se prezintă un caz de sclerodermie de sistem cu afectare pulmonară (fibroză pulmonară interstițială și hipertensiune pulmonară) la o pacientă cu dispnee la efort fizic moderat și tuse uscată, diagnosticul fiind confirmat prin examen imagistic (radiografie și CT pulmonar) și ecocardiografic.

Introducere

Sclerodermia este o boala a țesutului vasculo-conjunctiv caracterizată prin fibroză și leziuni degenerative ale pielii și organelor interne. Fibroza excesivă este precedată atât de anomalii complexe vasculare funcționale și structurale, dar și de inflamație perivasculară [9].

La nivel pulmonar, scleroza sistemică (SS) se manifestă prin apariția pneumopatiilor fibrozante și a hipertensiunii arteriale pulmonare. În ciuda unei latențe clinice și a unei progresii relativ lente, afectarea pulmonară în SS are o incidență crescută (70% în studiile necroptice), reprezentând principala cauză de deces, ceea ce argumentează necesitatea evaluării sistemice și precoce a leziunilor pulmonare la acești pacienți [5,12,16,17].

Caz clinic

Pacienta B. 52 ani, din mediul rural, i-a fost stabilit diagnosticul sclerodermia de sistem 15 ani în urmă, boala debutând cu 4-5 ani anterior cu sindrom Raynaud. Ulterior s-au asociat durerile articulare, disfagia, dispneea.

Din cauza alergiei polivalente, pacienta nu a putut urma tratamentul de fond cu D-penicilamină. Urmează tratament cu dezagregante, AINS, blocante de calciu, fermenți.

Pacienta acuză dispnee la efort fizic cu evoluție progresivă, tuse seacă periodic, parestezii la nivelul extremităților distale, cefalee nepronunțată, astenie, periodic vertijie, dureri articulare la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor, plantelor, dureri la nivelul articulațiilor humerale, regiunea lombară a coloanei vertebrale, disfagie la alimente solide, dureri în hipocondrul stâng, pirozis, tranzit intestinal dereglat cu tendință la diaree.

Examenul clinic a evidențiat o pacientă normoponderală, cu edem și rigiditate a tegumentelor feței, cu dispariția ridurilor, chiset, microstomie. Este prezent sindromul Raynaud, pigmetări și depigmentări ale tegumentelor în regiunea decolteului, teleangiectazii; edem, indurație și scurtarea falangelor distale la nivelul membrelor superioare, ulceratii la nivelul falangelor distale, onicomicoza la membrele inferioare.

Din partea aparatului respirator se constată murmur vezicular înăsprit, raluri crepitante sonore bazal bilateral, FR 20/minut, SaO₂ 94%.

Zgomotele cardiace ritmice, zgomotul II dedublat și accentuat pe artera pulmonară, suflu sistolic fin la apex.

Spirografic - micșorarea volumelor pulmonare (CVP-42%, VEMS-48%, TT-65%).

Examenul electrocardiografic determină ritm sinusal, semne de suprasolicitare a ventriculului drept.

Examenul ecocardiografic prezintă dilatare ușoară a cavităților drepte, funcția de pompă bună (FE = 67 %) , insuficiența valvei tricuspide gr. II, insuficiența valvei aortale gr.I. Presiunea medie în VD egală cu 67 mm Hg.

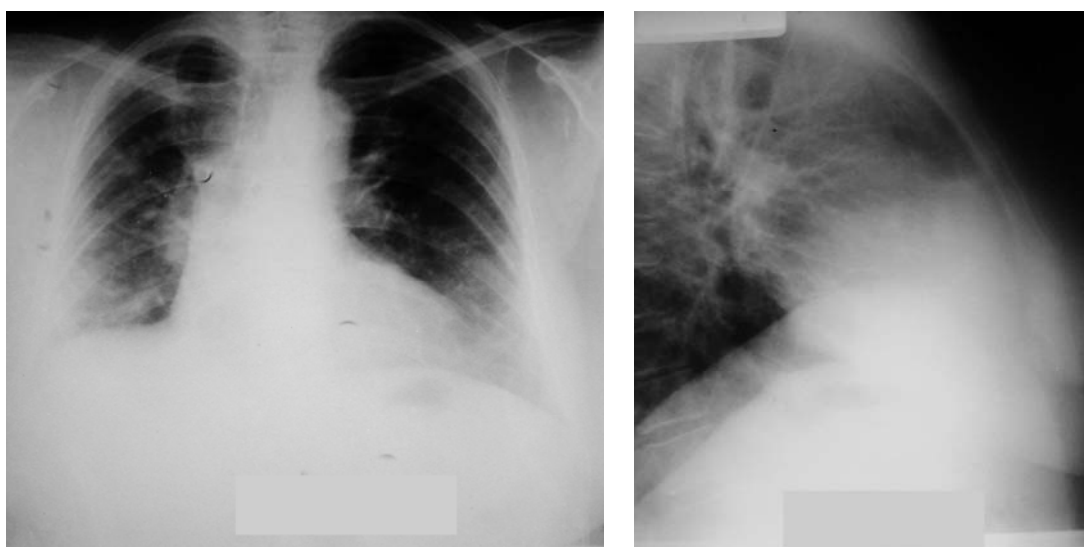


Figura 1

Radiografia toracică (figura 1) prezintă ariile pulmonare micșorate în volum, în special câmpurile pulmonare inferioare, pneumofibroză difuză, opacități în „sticlă mată”, multiple opacități reticulare, semne de hipertensiune pulmonară. CT pulmonar (figura 2) pune în evidență leziuni fibrotice avansate (îngroșarea septurilor interlobare și interlobulare) cu distorsionarea arhitectonicii parenchimului pulmonar, opacități în „sticlă mată”.

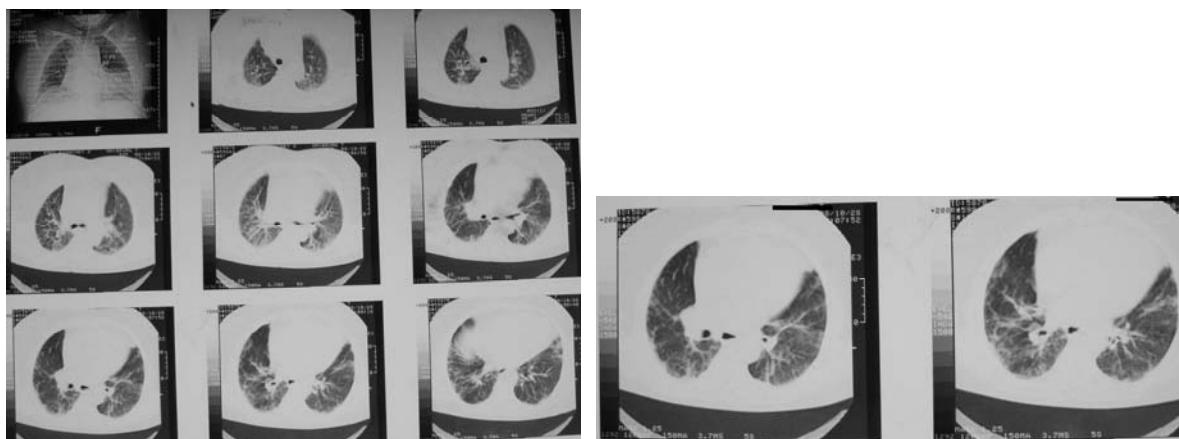


Figura 2

Discuții

Bolile de țesut conjunctiv determină mai mult de 10% din cazurile de hipertensiune pulmonară arterială severă. Dintre acestea sclerodermia are riscul cel mai mare de a dezvolta hipertensiune pulmonară, mai mult formele limitate (prevalența poate atinge 50% în sindromul CREST [11]), față de forma difuză (prevalența de 7,4% [3]). Hipertensiunea pulmonară (HTP) are o incidență ce variază între 30 și 50% și poate fi izolată sau în asocieră cu fibroza interstițială pulmonară (FIP). Pacienții cu risc major de dezvoltare a HTP sunt femeile în perioada postclimacterică și cei cu forme severe ale fenomenului Raynaud și ulcerării digitale.

În sclerodermia cu afectare limitată, echivalent al sindromului CREST (calcinoză, Raynaud, disfuncție esofagiană, sclerodactilie, telangiectazii), aproximativ 60% dintre pacienți au HTP. Aceasta apare de regulă în a doua decadă de evoluție a bolii. În formele de boală cu afectare cutanată difuză și alveolită fibrozantă HTP este întâlnită după 5-10 ani de evoluție a afectării interstițiale pulmonare [6].

Hipertensiunea arterială pulmonară este definită de creșteri ale presiunii în artera pulmonară (AP) $>25 \text{ mm Hg}$ în repaus și $>30 \text{ mmHg}$ la efort.

Se cunosc trei mecanisme patogenetice responsabile de afectarea pulmonară în sclerodermia de sistem: alterarea metabolismului țesutului conjunctiv (creșterea aberantă a producției de colagen tip I, III, X, proteoglicani și fibronectină, care se depun în intima și interstițiul arterelor mici), afectarea vasculară (celulele endoteliale secretă în exces endotelina-1, vasoconstrictor puternic inclusiv a vaselor pulmonare), afectarea imună (prezența anticorpilor antinucleari specifici pentru SS și creșterea limfocitelor T-helper care stimulează sinteza de colagen) [2,4,14,17].

De cele mai multe ori, în stadii incipiente, HTP este nerecunoscută și netratată. HTP trebuie suspectată la pacienții cu sindrom CREST care evoluează de mulți ani sau la pacienții cu afectare cutanată extinsă.

Cea mai frecventă manifestare clinică a afectării pulmonare în SS este *dispneea*, care apare la circa 55% din pacienții cu SS, inițial la efort și ulterior în repaus. Deși poate surveni în orice fază a bolii, se consideră că dispneea este de obicei un simptom tardiv. În general, ea reflectă instalarea fibrozei pulmonare, dar atunci când nu există modificări fibrotice, poate fi și o manifestare a hipertensiunii pulmonare, a implicării pleurale, miocardice sau a peretelui toracic. Nu există întotdeauna o corelație între prezența dispneei și imaginea radiologică.

Un alt simptom este *tusea*, neproductivă sau cu expectorație mucoasă, cu o frecvență care variază în limite foarte largi, de la "foarte rară" în unele studii la "constantă" în altele.

Hemoptizia este foarte rară și necesită excluderea unui cancer pulmonar asociat.

Auscultația furnizează puține informații, cel mai frecvent menționate în literatură fiind crepitațiile sonore bazale bilaterale.

Obiectiv poate fi evidențiată tahicardia, cianoza, mai rar pulsația epigastrică, zgomotul II dedublat și accentuat pe artera pulmonară, prezente semne de insuficiența relativă de valva pulmonară și tricuspidiană, reflux hepatojugular, ascita, edeme declive.

Paraclinic se constată scăderea marcată a DL_{CO} sub 55% din valoarea prognozată cu valori normale ale volumelor pulmonare în HTP izolată sau scădere proporțională și a volumelor în FIP [15].

Manifestările clinice fiind nespecifice (dispneea de efort este cel mai frecvent simptom), OMS recomandă pentru diagnosticul hipertensiunii pulmonare, efectuarea unui examen ecocardiografic Doppler transtoracic anual la toți pacienții cu sclerodermie, chiar și celor asimptomatici.

Radiologic se evidențiază pneumofibroza pulmonară, lărgirea arterei pulmonare (diametrul arterei pulmonare drepte peste 20 mm), cu/sau fără amputarea lor periferică și dilatarea cordului drept.

Cateterismul ventriculului drept reprezintă standardul diagnostic, permite aprecierea presiunii în artera pulmonară (AP) și este util pentru inițierea și monitorizarea terapiei moderne specifice.

Pentru detectarea afectării interstițiale pulmonare și a unui tratament precoce, se recomandă efectuarea lavajului bronhoalveolar (evidențiază în alveolita fibrozantă creșterea procentului de PMN eozinofile, limfocite și mastocite), a tomografiei cu rezoluție înaltă și a explorărilor izotopice. Viteza eliminării izotopului este dependentă de integritatea barierei epiteliale. Reacții fals pozitive pot fi întâlnite la fumători.

Tratamentul complicațiilor pulmonare în sclerodermia de sistem depinde de răspândirea procesului fibrozant, gradul de activitate a inflamației (alveolită) și gradul de insuficiență respiratorie. Evident, acești factori variază de la un pacient la altul, de aceea nu poate fi recomandat un singur tratament.

Tratamentul cu blocante de calciu este eficace la puțini pacienți cu sclerodermie[10]. La pacienții cu hipertensiune pulmonară izolată tratamentul cu prostaciline (epoprostenol treprostinil) ameliorează semnificativ capacitatea de efort, parametrii hemodinamici și clasa funcțională, dar aparent nu are beneficii pe supraviețuire[1,15,16].

Studiul BREATHE 1 a urmărit administrarea unui antagonist de endotelină (bosentan) la pacienții cu HTP idiopatică și asociată cu boli ale țesutului conjunctiv. S-a demonstrat că terapia cu bosentan previne deteriorarea capacității de efort la pacienții cu sclerodermie (creștere în medie a distanței parcurse la testul de mers de 6 minute cu 3 metri comparativ cu o scădere cu 40 metri în lotul *placebo*).

Dacă HTP este secundară unei fibroze pulmonare tratamentul de primă intenție asociază corticoterapia cu imunosupresoare. Dozele mari de prednisolon sunt contraindicate din cauza posibilității dezvoltării crizei renale sclerodermice, pe când dozele mici (20 mg/zi și mai puțin) sunt nepericuloase și eficace. În asociere cu prednisolon poate fi administrată ciclofosfamida (750 mg/m²/lună), mai ales la pacienții cu dispnee progresivă și semne de alveolită [7,8,13].

HTP din sclerodermie, subdiagnosticată în stadii incipiente, poate determina complicații severe. Dezvoltarea bruscă a HTP determină insuficiență respiratorie severă, în timp ce instalarea lentă a acesteia determină dezvoltarea cordului pulmonar cronic cu evoluție ulterioară spre insuficiență cardiacă.

În cazurile necontrolate de tratament medical se poate indica transplantul pulmonar ca ultimă alternativă.

În HTP izolată din bolile de colagen prognosticul este mai sumbru decât în HTP idiopatică. Rata de supraviețuire la 5 ani a pacienților cu sclerodermie care asociază HTP este de 10% comparativ cu cei fără HTP – 80% [11,12,17].

Concluzii

Hipertensiunea pulmonară din sclerodermie poate fi arterială (cu modificări histopatologice asemănătoare cu HTP idiopatică) sau secundară fibrozei pulmonare. Simptomatologia afectării pulmonare în SS este nespecifică, manifestându-se mai des prin dispnee la efort fizic și tuse neproductivă. Pentru diagnostic se recomandă ecocardiografie anual la toți pacienții cu sclerodermie. Noile opțiuni terapeutice măresc capacitatea funcțională a plămânilor și totodată speranța de viață.

Bibliografie

1. Allen N. Sapidin, Raul Fleischmajer: Treatment of Scleroderma, Archives of Dermatology, 2002, 138: 99-105.
2. Alton E., Turner-Warwick M.: Lung involvement in scleroderma. Systemic sclerosis: Scleroderma. John Wiley & Sons Ltd 1988:181-205.
3. Battle RW, Davia MA, Cooper SM et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limitand diffuse scleroderma. Chest, 1996, 110:1515-1519.
4. Botnaru V.: Pneumologie, Chișinău, 2009, p.641-645.
5. Ionaș Malina: Afectarea pulmonară în scleroza sistemică. Pneumologia vol. L1, № 3, 2002, p.230-233.

6. Mukerjee D., Yap L.B., Ony V. etc. The myth of pulmonary Raynaud's phenomenon: the contribution of pulmonary arterial vasospasm in patients with systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension. *Ann. Rheum Dis.* 2004; 63: 1.627-1.631.
7. Myung H. Park: Treatment Targets for PAH in Systemic Sclerosis. FACC, January 17, 2007.
8. Paul G. Donohue: New Medicines Can Help Lower High Blood Pressure in Lungs. *ToYour Good Health*, January 20, 2008.
9. Păun R., *Tratat de reumatologie*. 2003, p. 911-925.
10. Rich S, Seidlitz M, Dodin E et al. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N. Engl.J. Med.*, 1992, 327:76-81.
11. Sanchez O., Humbert M., Sitbon O., Simonneau G., Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue disease, *Kardiol Pol* 2006; 64; 5:18-20.
12. Steen R.D., Brodeur M., Medsger T.A.: Severe organ involvement in diffuse scleroderma occurs early in disease. *Arthritis Rhum* 1997;559:S.
13. Гусева Н.Г.: Современная стратегия патогенетической терапии при системной склеродермии. *Терапевтический архив*, 1997, №5, стр. 79-81.
14. Кароли Н.А., Орлова Е.Е., Ребров А.П.: Эндотелиальная дисфункция у больных системной склеродермией. *Клиническая медицина*, 2006, №7, стр. 28-31.
15. Клинико-функциональная характеристика легочной артериальной гипертензии при системной склеродермии. *Терапевтический архив*, 1994, том 66, № 3, стр. 67-71.
16. Корнев Б., Попова Е., Коган У.: Поражение легких при системных заболеваниях соединительной ткани. *Врач* 2000, № 9, стр.18-25.
17. Малахов А.Б., Давтян В.Г., Геппе Н.А., Осминина М.К.: Системная склеродермия: современные аспекты, проблемы. *Consilium Medicum*, том 8, № 2, 2006.